

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
9. Januar 2003 (09.01.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/002519 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07C 233/73**,
275/36, 311/21, A61K 31/167, 31/17, 31/18, C07C 271/58

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/06638

(22) Internationales Anmeldedatum:
17. Juni 2002 (17.06.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 31 462.0 29. Juni 2001 (29.06.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **BAYER AKTIENGESellschaft** [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **SCHMECK, Carsten**
[DE/DE]; Graf-Adolf-Str. 36, 42119 Wuppertal (DE).
MÜLLER, Ulrich [DE/DE]; Neuer Triebel 91, 42111
Wuppertal (DE). **SCHMIDT, Gunter** [DE/DE]; Pahlkestr.
63, 42115 Wuppertal (DE). **PERNERSTORFER,**
Josef [AT/DE]; Alsenstr. 19, 42103 Wuppertal (DE).
BISCHOFF, Hilmar [DE/DE]; Am Rohm 78, 42113
Wuppertal (DE). **KRETSCHMER, Axel** [DE/DE]; Am
Acker 23, 42113 Wuppertal (DE). **VÖHRINGER, Ver-**
ena [DE/DE]; Am Hochsitz 17, 42113 Wuppertal (DE).
FAESTE, Christiane [DE/DE]; Zwirnerweg 15, 42781
Haan (DE). **HANING, Helmut** [DE/US]; 33 Norwood Av-
enue, Milford, CT 06460 (US). **WOLTERING, Michael**
[DE/DE]; Kleine Klotzbahn 21, 42105 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: **BAYER AKTIENGE-**
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,

CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht
— vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen

(54) Title: PHENOL DERIVATIVES AND THEIR USE IN MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: PHENOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

(57) Abstract: The invention relates to novel phenol derivatives, a method for the production of said derivatives and their use in medicaments.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft neue Phenol-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.



WO 03/002519 A1

PHENOL-DERIVATE UND IHRE VERWENDUNG IN ARZNEIMITTELN

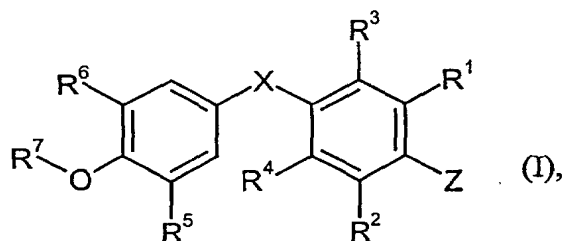
Die Erfindung betrifft neue Phenol-Derivate, Verfahren zur ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung in Arzneimitteln.

In der EP-A-580 550 werden Oxamsäure-Derivate beschrieben, die cholesterolsenkende Eigenschaften in Säugetieren besitzen. Als pharmakologische Eigenschaft wird die Reduktion von Plasma-Cholesterol, insbesondere von LDL-Cholesterol hervorgehoben. Cholesterol-senkende Wirkungen werden auch in der EP-A-188 351 beschrieben für bestimmte Diphenylether mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Wirkungen.

Diphenylether als Thyroid-Rezeptor-Liganden werden ebenso in WO 99/00353 und WO 00/39077 offenbart. Weitere Diphenyl-Derivate mit Thyroid-Hormon-ähnlichen Eigenschaften werden in den Anmeldungen WO 98/57919, WO 99/26966, WO 00/51971 und WO 00/58279 beschrieben. Bestimmte Diphenyl-Sulfone zur Behandlung von Haarverlust werden in WO 00/72810 und WO 00/73265 beansprucht.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist die Bereitstellung neuer Verbindungen mit pharmakologischen Wirkungen.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

5 R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

10

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen steht,

R⁶ für eine (C₁-C₄)-Alkyl, Br, Cl oder für eine Gruppe der Formel -S-R⁹, -S(O)_n-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

15

R⁹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

25

n für die Zahl 1 oder 2 steht,

30

R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Hetero-

atomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, $\text{NR}^{18}\text{R}^{19}$, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$,
5 gegebenenfalls durch R^{20} substituiertes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{21}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{22}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{23}\text{R}^{24}$,
10 $-\text{SO}_2-\text{NR}^{25}\text{R}^{26}$, $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^{27}$ und $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{15} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder
verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl,
15 $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_3\text{-C}_8)\text{-Cycloalkyl}$ stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxycarbonylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_5)\text{-Alkanoyloxy}$, einen Heterocyclus oder durch seinerseits
20 gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

und

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander
25 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, Di- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkylamino}$, $(\text{C}_1\text{-C}_4)\text{-Alkoxy}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$, Carboxyl, Pyridyl oder $(\text{C}_6\text{-C}_{10})\text{-Aryl}$ substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits
30 gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkoxy}$ substituiert ist,

5 für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

10 R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und
15 durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-
20 (C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein
25 bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils

bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

oder

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

oder

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht,

und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₂)-Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel

5 -NR³²R³³, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Hetero-
atome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder
durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenen-
falls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen,
(C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substitu-
iert ist,

10 für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert
sein kann,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden
durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-
Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

15 oder

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein
oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der
gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe
substituiert ist, stehen,

20 wobei

R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig
25 voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl
oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

30 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind,
einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der

gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

oder

5

10

R^{30} und R^{31} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

15

20

R^{13} für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C_1-C_4) -Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist,

oder

25

30

R^{13} für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, das durch (C_6-C_{10}) -Aryl substituiert sein kann, für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_6-C_{10}) -Aryl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis

zweifach, gleich oder verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl oder Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

5

M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

und

10

R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

R⁷ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkanoyl steht,

und

15

Z für eine Gruppe NH-SO₂-R³⁶, NH-CO₂-R³⁷, NH-CO-NR³⁸R³⁹ oder NH-CO-R⁴⁰ steht, worin

R³⁶, R³⁷, R³⁸, R³⁹ und R⁴⁰

20

für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder Heteroaryl stehen

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze,

25

eine pharmakologische Wirkung zeigen und als Arzneimittel oder zur Herstellung von Arzneimittel-Formulierungen verwendet werden können.

30

Als Heterocyclen in der Definition von R⁹, R¹⁰ bzw. R¹³ seien vorzugsweise genannt:

Ein 5- bis 10-gliedriger gesättigter, teilweise ungesättigter oder aromatischer Heterocyclus mit bis zu 4 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, d.h. ein mono- oder bicyclischer Heterocyclus, der eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Beispielsweise seien genannt: Tetrahydrofuryl, Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, 1,2-Dihydropyridinyl, 1,4-Dihydropyridinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl, Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl, Indolyl, Benzo[b]thienyl, Benzo[b]furyl, Benzimidazolyl, Indazolyl, Chinolyl, Isochinolyl, Naphthyridinyl, Chinazolinyl.

Bevorzugt sind aus dieser Liste: Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrimidinonyl, Pyridazinonyl und Thienyl.

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit vorzugsweise 1 bis 15, 1 bis 12, 1 bis 10, 1 bis 8, 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

Alkenyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit vorzugsweise 2 bis 6 bzw. 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl und n-But-2-en-1-yl.

Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Cycloalkyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Cycloalkylgruppe mit vorzugsweise 3 bis 8, 3 bis 7 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

- 5 Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, t-Butoxy, n-Pentoxy und n-Hexoxy.

10

Alkoxycarbonyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxycarbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise
15 seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und t-Butoxycarbonyl.

20

Alkanoyl steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl, i-Butyryl, Pivaloyl und n-Hexanoyl.

25

Alkanoyloxy steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6, 1 bis 5 bzw. 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und in der 1-Position über ein weiteres Sauerstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkanoyloxy-Rest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise
30 seien genannt: Acetoxy, Propionoxy, n-Butyroxy, i-Butyroxy, Pivaloyloxy und n-Hexanoyloxy.

Monoalkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Monoalkylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylamino, Ethylamino, n-Propylamino, Isopropylamino, t-Butylamino, n-Pentylamino und n-Hexylamino.

Dialkylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit zwei gleichen oder verschiedenen geradkettigen oder verzweigten Alkylsubstituenten, die vorzugsweise jeweils 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweisen. Bevorzugt sind geradkettige oder verzweigte Dialkylamino-Reste mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: *N,N*-Dimethylamino, *N,N*-Diethylamino, *N*-Ethyl-*N*-methylamino, *N*-Methyl-*N*-n-propylamino, *N*-Isopropyl-*N*-n-propylamino, *N*-t-Butyl-*N*-methylamino, *N*-Ethyl-*N*-n-pentylamino und *N*-n-Hexyl-*N*-methylamino.

Mono- oder Dialkylaminocarbonyl steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit vorzugsweise jeweils 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, t-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-t-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

Monoacylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkanoylsubstituenten, der vorzugsweise 1 bis 6, 1 bis 4 bzw. 1 bis 2 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Monoacylamino-Rest mit 1 bis 2 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft

und vorzugsweise seien genannt: Formamido, Acetamido, Propionamido, n-Butyramido und Pivaloylamido.

5 Alkoxy-carbonylamino steht im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe mit einem geradkettigen oder verzweigten Alkoxy-carbonylsubstituenten, der vorzugsweise im Alkoxyrest 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist und über die Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein Alkoxy-carbonylamino-Rest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielfhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy-carbonylamino, Ethoxy-carbonylamino, n-Propoxy-carbonylamino und t-Butoxy-carbonylamino.

10

5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen aromatischen Heterocyclen, der über ein Ringkohlenstoffatom des Heteroaromaten, gegebenenfalls auch über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist.

15 Beispielfhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl. Bevorzugt sind Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Furyl und Thiazolyl.

20

Ein 3- bis 7-, 4- bis 7- bzw. 5- bis 7-gliedriger gesättigter oder teilweise ungesättigter Heterocyclen mit bis zu 3 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O steht im Rahmen der Erfindung vorzugsweise für einen Heterocyclen, der eine oder zwei Doppelbindungen enthalten kann und der über ein Ringkohlenstoffatom oder ein Ringstickstoffatom verknüpft ist. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter Heterocyclen mit bis zu 2 gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus

25 der Reihe S, N und/oder O. Beispielfhaft seien genannt: Tetrahydrofur-2-yl, Tetrahydrofur-3-yl, Pyrrolidin-1-yl, Pyrrolidin-2-yl, Pyrrolidin-3-yl, Pyrrolin-1-yl, Piperidin-1-yl, Piperidin-4-yl, 1,2-Dihydropyridin-1-yl, 1,4-Dihydropyridin-1-yl, Piperazin-1-yl, Morpholin-4-yl, Thiomorpholin-4-yl, Azepin-1-yl, 1,4-Diazepin-1-yl. Bevorzugt sind Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

30

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Fluor, Chlor oder Brom.

5 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von dem Substitutionsmuster in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Weiterhin können bestimmte Verbindungen in tautomeren Formen vorliegen. Dies ist dem Fachmann bekannt, und derartige Verbindungen sind ebenfalls vom Umfang der Erfindung umfasst.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch als Salze vorliegen. Im Rahmen der Erfindung sind physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt.

20 Physiologisch unbedenkliche Salze können Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sein. Bevorzugt werden Salze mit anorganischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure, oder Salze mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Benzoesäure, oder Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Toluolsulfonsäure oder Naphthalindisulfonsäure.

25 Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit Basen sein, wie beispielsweise Metall- oder Ammoniumsalze. Bevorzugte Beispiele sind Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Magnesium- oder Calciumsalze), sowie Ammoniumsalze, die abge-

leitet sind von Ammoniak oder organischen Aminen, wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin, Methylpiperidin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin oder 2-Phenylethylamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch in Form ihrer Solvate, insbesondere in Form ihrer Hydrate vorliegen.

Außerdem umfasst die Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Als "Prodrugs" werden erfindungsgemäß solche Derivate der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) bezeichnet, welche selbst biologisch weniger aktiv oder auch inaktiv sein können, jedoch nach Applikation unter physiologischen Bedingungen in die entsprechende biologisch aktive Form überführt werden (beispielsweise metabolisch, solvolytisch oder auf andere Weise).

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

X für O, S, CH₂ oder CF₂ steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₅)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₃)-Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

- R^6 für (C_1-C_3) -Alkyl oder eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-NR^{11}-C(O)-R^{12}$, $-CH_2-R^{13}$ oder $-M-R^{14}$ steht, worin
- 5 R^{10} für $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl, Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$, $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei
- 15 R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonylamino oder (C_1-C_5) -Alkanoyloxy substituiert sind,
- 20 und
- 25 R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Carboxyl, Pyridyl
- 30

oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5 für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist, oder für (C₅-C₇)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch
10 (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden
15 sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

20 R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl, Benzyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,
25

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis
30 zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

5 für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

oder

10 eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

worin

15 R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

und

20 R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

25 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

für (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

30 oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

5 oder

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

15 R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

20 oder

für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

25

R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann, für (C₅-C₇)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder

30

verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

5 M für C=O, CH(OH) oder CF₂ steht,

und

R¹⁴ die oben angegebene Bedeutung von R¹⁰ hat,

10

R⁷ für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht.

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

15

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

20 X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,
25 Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für (C₁-C₃)-Alkyl oder für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NH-C(O)-
30 R¹², -CH₂-R¹³, -C(O)-R¹⁴ oder -CH(OH)-R⁴¹ steht, worin

- 5 R^{10} für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sind,
- oder
- 10 für die Gruppe $-NR^{16}R^{17}$ steht, worin
- 15 R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,
- 20 R^{12} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,
- 25 R^{13} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C_1-C_4) -Alkyl, Hydroxy, (C_1-C_4) -Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin
- 30 R^{34} für (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl steht,
- und

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

5 R^{14} für eine Gruppe der Formel $-NR^{42}R^{43}$ steht, worin

R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,

10 R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

oder

15 R^{42} und R^{43} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

und

20

R^{41} für Phenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

25

R^7 für Wasserstoff steht

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

30

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

X für CH₂ oder insbesondere für Sauerstoff steht,

5

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

10

R⁵ für Wasserstoff steht,

R⁶ für Methyl, Ethyl, n- oder iso-Propyl oder für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -CH₂-R¹³ oder -C(O)-R¹⁴ steht, worin

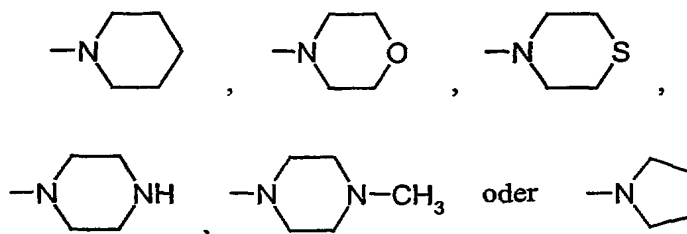
15

R¹⁰ für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20

oder

für eine Gruppe der Formel



25

steht,

5 R^{13} für Pyridyl, Pyrimidinyl oder Pyridazinyl, die gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

10 R^{34} für (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht, und

R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,

15 und

R^{14} für eine Gruppe der Formel -NR⁴²R⁴³ steht, worin

20 R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht, und

25 R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann,

R^7 für Wasserstoff steht

30 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

Die oben aufgeführten allgemeinen oder in Vorzugsbereichen angegebenen Restdefinitionen gelten sowohl für die Endprodukte der Formel (I) als auch entsprechend für die jeweils zur Herstellung benötigten Ausgangsstoffe bzw. Zwischenprodukte.

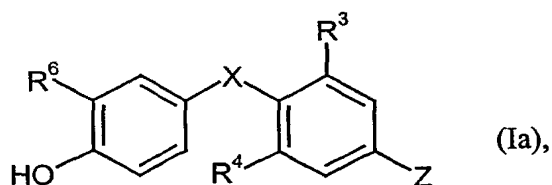
5 Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Restdefinitionen werden unabhängig von den jeweilig angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Restdefinitionen anderer Kombinationen ersetzt.

10 Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher X für Sauerstoff steht.

Von besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (I), in welcher R⁶ für Isopropyl steht.

15

Von ganz besonderer Bedeutung sind Verbindungen der Formel (Ia)



20 in welcher

X für CH₂ oder insbesondere O steht,

25 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

und

R⁶ für Isopropyl steht.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung steht in den Bedeutungen von Z

- 5 R³⁶ bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, für Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Thiazolyl.
- 10 R³⁶ steht insbesondere für Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen das gegebenenfalls durch Phthalimido oder Oxo substituiert ist, für Vinyl oder Allyl, für unsubstituiertes oder durch C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkyl, , Halogen, Ureylen, Hydroxy, Nitro, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino und/oder Bis-Benzylamino substituiertes Phenyl, für unsubstituiertes oder durch Nitro
- 15 substituiertes Benzyl, für Thiophenyl das gegebenenfalls durch Alkoxycarbonyl, Oxazolyl oder die Gruppe -CH₂-NH-CO-Chlorphenyl substituiert ist, für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Imidazolyl, für jeweils gegebenenfalls durch Alkylcarbonylamino substituiertes Thiazolyl oder Naphthyl.
- 20 R³⁷ steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, für unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl.
- 25 R³⁷ steht insbesondere für gegebenenfalls durch Phenoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 10, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder durch Alkoxy oder Phenyl substituiertes Phenyl oder Benzyl, für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Cyclohexyl.
- 30

- R^{38} steht bevorzugt für Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Phenyl.
- 5 R^{39} steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthrachinonyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Benztriazolyl, Benzdioxolanyl, Thiadiazolyl, Pyrazanyl, Morpholinyl, Thiazolyl oder Pyrrolidinyl, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes
- 10 Phenoxycarbonyl oder Phenylcarbonyl, für unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen.
- R^{39} steht insbesondere für unsubstituiertes oder durch Cyano oder Alkoxy-carbonyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, für unsubsti-
- 15 tuiertes oder durch Alkyl substituiertes Cyclohexyl, für jeweils unsubsti-tuiertes oder durch Halogenalkyl, Alkyl, Halogen, unsubstituiertes oder sub-stituiertes Phenoxy, Phenyl, $-SO_2$ -Phenyl, Benzyl, Carboxy, Alkoxy, Nitro, Cyano und/oder Alkoxycarbonyl substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls
- 20 durch Halogenalkyl substituiertes Benzyl, für durch Alkoxy substituiertes Phenoxycarbonyl, für Phenylcarbonyl, für Anthrachinonyl, für durch Alkoxy substituiertes Tetrahydronaphthyl, für Phenyl substituiertes Benztriazolyl, für Naphthyl, für Benzdioxolanyl, für durch Alkyl substituiertes Thiadiazolyl, für Morpholinyl, für durch Halogen und/oder Cyano substituiertes Thiazolyl.
- 25 R^{38} und R^{39} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind auch einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5 bis 7 gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O.
- 30 R^{38} und R^{39} bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, bevorzugt einen Morpholin-, Pyrrolidin-, Tetrahydrochinolin- oder einen

durch ein oder mehrere Alkoxycarbonyl-, Alkyl- und/oder Oxo-Substituenten substituierten Pyrazan-Rest

- 5 R^{40} steht bevorzugt für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für unsubstituiertes oder substituiertes Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatome oder für einen jeweils unsubstituierten oder substituierten Rest der ausgewählt ist aus, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl, wie insbesondere Benzyl, Phenyl, Furanyl, Thiophenyl, Isooxazolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazinyl, Chinoliny, Pyrazolyl, Triazolyl, 10 Pyrrolyl, Heterocyclyl mit 5 bis 8 Ringatomen und mindestens einem O, N oder S-Atom, wie insbesondere Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolin, Dihydrothiophen, Thiazolidinyl, Imidazoliny, Dihydropyridiny, Piperidinyl, oder für Phenylalkyloxy.
- 15 R^{40} steht insbesondere für unsubstituiertes oder durch Benzyl, Alkylcarbonylamino, unsubstituiertes oder Morpholinalkyloxy substituiertes Phenyl, Benzyloxy, Cyclopentyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxycarbonyl, unsubstituiertes oder durch Halogen und Alkyl substituiertes Phenoxy, Alkylcarbonylamino, Piperidinyl, Alkoxy, Dialkylamino, Pyridiny, Alkyloxyalkoxy, Tetrahydro- 20 furanyl, Benzdioxan, Imidazolyl, Triazolyl, Phenylcarbonylamino, Benzdioxolan und/oder Benzthiazolidinthioxolyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder
- 25 für unsubstituiertes oder durch Nitro, Alkyl, Halogen oder Phenoxy substituiertes Phenyl oder
- 30 für Cyclohexyl, unsubstituiertes oder durch Trichlorphenyloxyalkyl substituiertes Furanyl, Dialkyl substituiertes Isooxazolyl, unsubstituiertes oder durch Oxo substituiertes Tetrahydrofuranyl, Alkyloxycarbonyl substituiertes Tetrahydroisochinolin, Dihydrothiophen, Oxotetrahydrothiazol, Oxo und Alkyl substituiertes Dihydroimidazolyl, unsubstituiertes oder durch Phenyl

substituiertes Cyclopropyl oder Cyclopentyl, unsubstituiertes oder durch Cyclopropyl und Hydroxy substituiertes Pyridinyl, Phenyl oder Alkyl substituiertes Pyrazolyl, Pyrazinyl, Chinolinyl, Tetrahydronaphthalinyl, Alkyl substituiertes Pyrrolyl oder

5

für Phenyl substituiertes Vinyl.

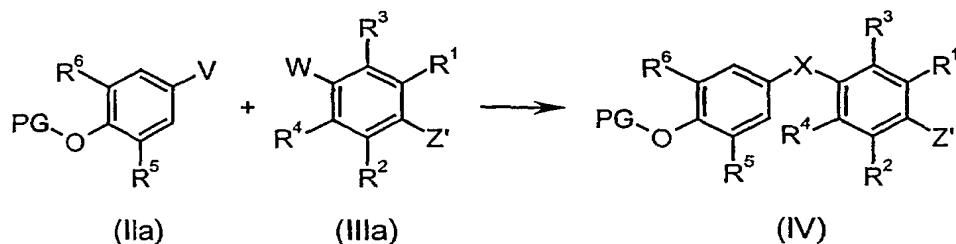
Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können hergestellt werden, indem man nach einer der folgenden Verfahrensvarianten [A], [B] oder [C]
10 reaktive Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) mit reaktiven Phenyl-derivaten der allgemeinen Formeln (IIIa-c) gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) oder direkt zu Verbindungen der Formel (I) umsetzt, wobei die Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵
15 und R⁶ sowie X und Z jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

Z' die für Z angegebene Bedeutung hat oder für eine Nitro-, Amino-, Acet-amido-, Benzyloxycarbonylamino- oder tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe steht,

20

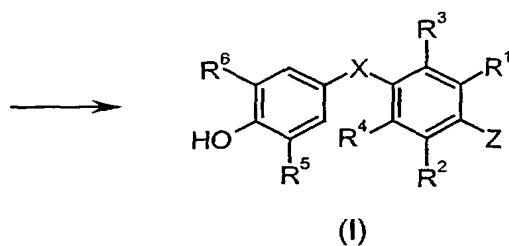
und

PG für eine geeignete Schutzgruppe (Protective Group) steht.

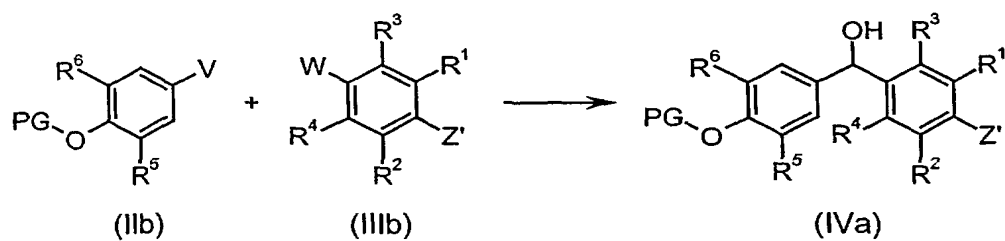
Verfahrensvariante [A]:

V = F, Cl, Br, I, B(OH)₂; W = OH, SH, NH₂

bzw. V = OH, SH, NH₂; W = F, Cl, Br, I, B(OH)₂

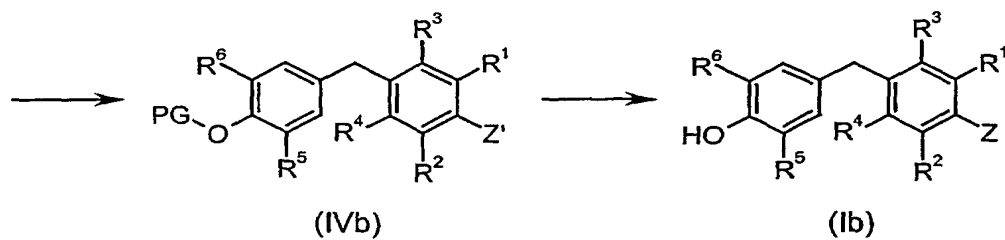


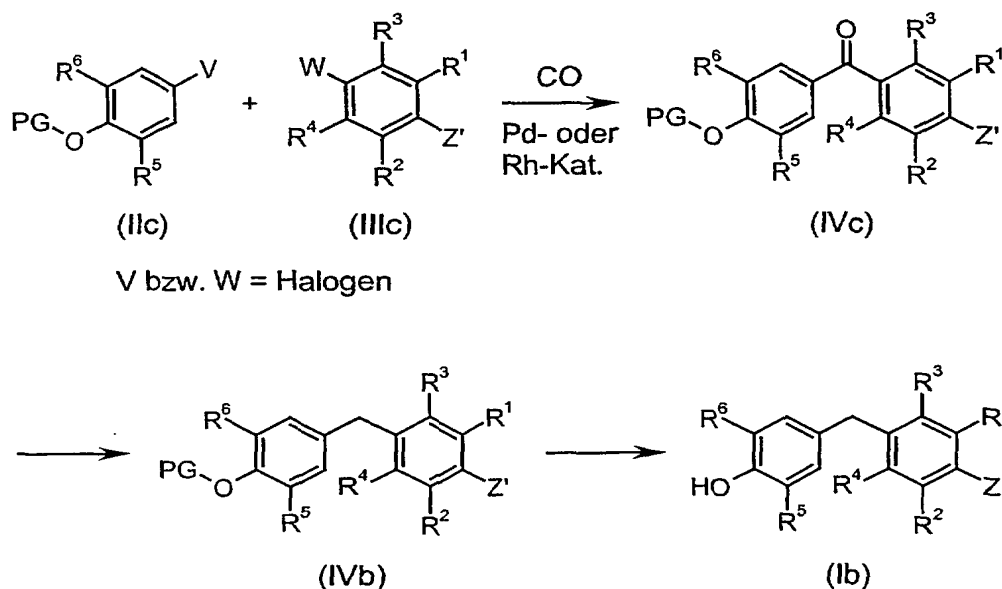
5

Verfahrensvariante [B]:

V = CHO; W = Li, MgCl, MgBr, Cu-, Ce- oder Zn-org. Gruppe

bzw. V = Li, MgCl, MgBr, Cu-, Ce- oder Zn-org. Gruppe; W = CHO



Verfahrensvariante [C]:

- 5 Als Katalysatoren seien beispielhaft Kupplungskatalysatoren wie Pd -, Rh - und/oder Cu -Verbindungen genannt.

Beispielhaft für die reaktiven Gruppen V bzw. W seien genannt: Halogen, Hydroxy, CH_2Br , Mercapto, Amino, CHO , Li , oder Magnesium-, Zinn-, Bor-, Kupfer-, Cer- oder Zink-Derivate.

10

Die erfindungsgemäß einsetzbaren Phenol-Derivate der allgemeinen Formeln (IIa-c) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. Ogata et al., Tetrahedron 26, 731-736 (1970); Borsche et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 450, 82 (1926); Pickholz, J. Chem. Soc., 685 (1946); Truce, J. Amer. Chem. Soc. 73, 3013, 3015 (1951); Fraenkel et al., J. Amer. Chem. Soc. 102 (9), 2869-2880 (1980); Cacciola et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6 (3), 301-306 (1996); Allen, Synth. Commun. 29 (3), 447-456 (1999); WO 00/58279].

15

Die Phenyl-Derivate der allgemeinen Formeln (IIIa-c) sind ebenfalls bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [vergleiche z.B. van de Bunt,

20

Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 48, 131 (1929); Valkanas, J. Chem. Soc., 5554 (1963); Thea et al., J. Org. Chem. 50, 1867-1872 (1985); Baker et al., J. Chem. Soc., 2303-2306 (1948); Miller et al., J. Med. Chem. 23 (10), 1083-1087 (1980)].

- 5 Die Umsetzung der Ausgangsverbindungen (IIa-c) mit (IIIa-c) verläuft im allgemeinen bei Normaldruck. Sie kann aber auch unter erhöhtem oder reduziertem Druck durchgeführt werden.

10 Die Reaktion kann in einem Temperaturbereich von -100°C bis +200°C, vorzugsweise zwischen -78°C und +150°C in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Als inerte Lösungsmittel seien vorzugsweise genannt: Dimethylsulfoxid (DMSO), Dimethylformamid (DMF), N-Methyl-2-pyrrolidinon (NMP), Tetrahydrofuran (THF), Diethylether, Dichlormethan etc.

- 15 Je nach spezifischem Substituentenmuster können bei der Umsetzung von (IIa-c) und (IIIa-c) auch Zwischenprodukte der Formel (IV), (IVa), (IVb) bzw. (IVc) entstehen, in denen z.B. der Substituent Z' für eine Nitro-, Amino-, Acetamido-, Benzyloxy-carbonylamino- oder tert.-Butoxycarbonylamino-Gruppe steht oder X für eine CH(OH)- oder C(O)-Gruppe steht, die dann mit oder ohne Isolierung dieser Zwischenstufen nach üblichen Methoden zu Verbindungen der Formel (I) weiter umgesetzt werden.
- 20

- Je nach Bedeutung der Substituenten R¹, R², R³, R⁴, R⁵ und R⁶ kann es sinnvoll oder erforderlich sein, diese auf einzelnen Verfahrensstufen im angegebenen
- 25 Bedeutungsumfang zu variieren.

- Unter Schutzgruppen (Protective Groups; PG, PG¹, PG²) werden in der vorliegenden Anmeldung solche Gruppen in Ausgangs- und/oder Zwischenprodukten verstanden, die anwesende funktionelle Gruppen wie z.B. Carboxyl-, Amino-, Mercapto- oder
- 30 Hydroxygruppen schützen und die in der präparativen organischen Chemie üblich

sind. Die so geschützten Gruppen können dann in einfacher Weise unter bekannten Bedingungen in freie funktionelle Gruppen umgewandelt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) zeigen ein überraschendes und wertvolles pharmakologisches Wirkungsspektrum und lassen sich daher als vielseitige Medikamente einsetzen. Insbesondere lassen sie sich bei allen Indikationen einsetzen, die mit natürlichen Schilddrüsenhormonen behandelt werden können, wie beispielhaft und vorzugsweise Depression, Kropf oder Schilddrüsenkrebs. Bevorzugt lassen sich mit den erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) Arteriosklerose, Hypercholesterolämie und Dyslipidämie behandeln. Darüber hinaus lassen sich auch Fettsucht und Fettleibigkeit (Obesity) und Herzinsuffizienz behandeln und eine postprandiale Senkung der Triglyceride erreichen.

Die Verbindungen eignen sich auch zur Behandlung bestimmter Atemwegserkrankungen und zwar insbesondere von Lungenemphysem und zur medikamentösen Förderung der Lungenreifung.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Schmerzzuständen und Migräne, zur neuronalen Reparatur (Remyelinisierung) sowie zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit.

Die Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung von Osteoporose, Herzrhythmusstörungen, Hypothyroidismen und Hauterkrankungen.

Außerdem lassen sich die Verbindungen auch zu Förderung und Regeneration des Haarwachstums und zur Behandlung von Diabetes einsetzen.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffe eröffnen eine weitere Behandlungsalternative und stellen eine Bereicherung der Pharmazie dar. Im Vergleich zu den bekannten und bisher eingesetzten Schilddrüsenhormonpräparaten zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen ein verbessertes Wirkungsspektrum. Sie zeichnen sich vorzugsweise

durch große Spezifität, gute Verträglichkeit und geringere Nebenwirkungen insbesondere im Herz-Kreislauf-Bereich aus.

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen lässt sich z.B. in-vitro durch
5 den im folgenden beschriebenen T3-Promoter-Assay-Zelltest prüfen:

Der Test wird mit einer stabil transfizierten, humanen HepG2-Hepatocarcinomzelle durchgeführt, die ein Luciferase-Gen unter der Kontrolle eines Thyroidhormon-regulierten Promoters exprimiert. Der zur Transfektion verwendete Vektor trägt
10 vor dem Luciferase-Gen einen minimalen Thymidin-Kinase-Promoter mit einem Thyroidhormon - responsiven Element (TRE), das aus zwei invertierten Palindromen von je 12 Bp und einem 8 Bp-Spacer besteht.

Zum Test werden die Zellkulturen in 96 well-Platten ausgesät in Eagle's Minimal
15 Essential Medium mit folgenden Zusätzen: Glutamin, Tricine [N-(Tris-(hydroxymethyl)-methyl)-glycin], Natriumpyruvat, nicht-essentielle Aminosäuren (L-Ala, L-Asn, L-Asp, L-Pro, L-Ser, L-Glu, Gly), Insulin, Selen und Transferrin. Bei 37°C und 10 % CO₂-Atmosphäre werden die Kulturen 48 Stunden angezüchtet. Dann werden
20 serielle Verdünnungen von Testsubstanz oder Referenzverbindung (T3, T4) und Kostimulator Retinolsäure zu den Testkulturen gegeben und diese für weitere 48 oder 72 Stunden wie zuvor inkubiert. Jede Substanzkonzentration wird in vier Replikaten getestet. Zur Bestimmung der durch T3 oder andere Substanzen induzierten Luciferase werden die Zellen anschließend durch Zugabe eines Triton- und Luciferin-haltigen Puffers (Fa. Promega) lysiert und sofort luminometrisch gemessen. Die
25 EC₅₀-Werte jeder Verbindung werden berechnet.

Auch in den im folgenden beschriebenen Tests zeigen die erfindungsgemäßen Verbindungen überraschend vorteilhafte Eigenschaften:

Testbeschreibungen zur Auffindung von pharmakologisch wirksamen Substanzen:

Die Substanzen, die auf ihre serumcholesterinsenkende Wirkung in vivo untersucht werden sollen, werden männlichen Mäusen mit einem Körpergewicht zwischen 25
5 und 35 g oral verabreicht. Die Tiere werden einen Tag vor Versuchsbeginn in Gruppen mit gleicher Tierzahl, in der Regel $n = 7-10$, eingeteilt. Während des gesamten Versuches steht den Tieren Trinkwasser und Futter ad libitum zur Verfügung. Die Substanzen werden einmal täglich 7 Tage lang oral verabreicht. Zu diesem Zwecke werden die Testsubstanzen beispielsweise in einer Lösung aus Solutol HS 15 +
10 Ethanol + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 1 + 1 + 8 oder in einer Lösung aus Solutol HS 15 + Kochsalzlösung (0,9 %) im Verhältnis 2 + 8 gelöst. Die Applikation der gelösten Substanzen erfolgt in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht mit einer Schlundsonde. Als Kontrollgruppe dienen Tiere, die genauso behandelt werden, aber nur das Lösungsmittel (10 ml/kg Körpergewicht) ohne Testsubstanz erhalten.

15 Vor der ersten Substanzapplikation wird jeder Maus zur Bestimmung des Serumcholesterins Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen (Vorwert). Anschließend wird den Tieren mit einer Schlundsonde die Testsubstanz zum ersten Mal verabreicht. 24 Stunden nach der letzten Substanzapplikation, (am 8. Tag
20 nach Behandlungsbeginn), wird jedem Tier zur Bestimmung des Serumcholesterins erneut Blut durch Punktion des retroorbitalen Venenplexus entnommen. Die Blutproben werden zentrifugiert und nach Gewinnung des Serums wird das Cholesterin photometrisch mit einem EPOS Analyzer 5050 (Eppendorf-Gerätebau, Netheler & Hinz GmbH, Hamburg) bestimmt. Die Bestimmung erfolgt mit einem handelsüblichen Enzymtest (Boehringer Mannheim, Mannheim).
25

Die Wirkung der Testsubstanzen auf die Serumcholesterin-Konzentration wird durch Subtraktion des Cholesterinwertes der 1. Blutentnahme (Vorwert) von dem Cholesterinwert der 2. Blutentnahme (nach Behandlung) bestimmt. Es werden die Differenzen
30 aller Cholesterinwerte einer Gruppe gemittelt und mit dem Mittelwert der Differenzen der Kontrollgruppe verglichen.

Die statistische Auswertung erfolgt mit Student's t-Test nach vorheriger Überprüfung der Varianzen auf Homogenität.

- 5 Substanzen, die das Serumcholesterin der behandelten Tiere, verglichen mit dem der Kontrollgruppe, statistisch signifikant ($p < 0,05$) um mindestens 10 % erniedrigen, werden als pharmakologisch wirksam angesehen.

10 Am Versuchsende werden die Tiere gewogen und nach der Blutentnahme getötet. Zur Überprüfung auf potentielle cardiovaskuläre Nebenwirkungen unter Substanz- einfluss werden die Herzen entnommen und gewogen. Ein Effekt auf das Herz- Kreislaufsystem kann durch eine signifikante Zunahme des Herzgewichtes festge- stellt werden. Als weiterer Parameter für die Substanzwirkung kann eine Körper- gewichtsänderung herangezogen werden.

15 In analoger Weise können z.B. NMRI-Mäuse, ob,ob-Mäuse, Wistar-Ratten oder fa,fa-Zuckerratten als Versuchstiere für diesen Test Verwendung finden.

20 Ein weiterer *in vivo*-Test, in dem die erfindungsgemäßen Verbindungen über- raschend vorteilhafte Eigenschaften zeigen, ist das Tiermodell der Cholesterin-ge- fütterten Ratte [A. Taylor et al., Molecular Pharmacology 52, 542-547 (1997); Z. Stephan et al., Atherosclerosis 126, 53-63 (1996)].

25 Weiterhin kann die cholesterinsenkende Wirkung der erfindungsgemäßen Verbin- dungen auch an normocholesterolämischen Hunden durch orale Gabe der Testsub- stanzen für 5-7 Tage überprüft werden.

30 Zur weiteren Untersuchung potentieller cardiovaskulärer Nebenwirkungen unter Substanzeinfluss kann unter anderem die Bestimmung der Expression der mRNA des "HCN2"-Ionenkanals ("hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channel") in Maus- oder Ratten-Herzen herangezogen werden [vgl. auch: Trost et al.,

Endocrinology 141 (9), 3057-3064 (2000); Gloss et al., Endocrinology 142 (2), 544-550 (2001); Pachuki et al., Circulation Research 85, 498-503 (1999)];

HCN2-Assay:

5

Die Quantifizierung der mRNA des "hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated"-Kationenkanals (HCN2) in Ratten-Herzen erfolgte mittels Echtzeit-PCR (TaqMan-PCR; Heid et al., Genome Res. 6 (10), 986-994). Hierzu wird nach Präparation der Herzen die Gesamt-RNA mittels RNAesy-Säulen (Fa. Qiagen) isoliert, mit DNase verdaut und anschließend in cDNA umgeschrieben (SUPERScript-II RT cDNA synthesis kit, Fa. Gibco). Die HCN2-mRNA-Bestimmung erfolgt auf einem ABI Prism 7700 Gerät (Fa. Applied Biosystems). Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete: 5'-GGGAATCGACTCCGAGGTC-3' bzw. 5'-GATCTTGGTGAAACGCACGA-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-ACAAGACGGCCCGTGCACTACGC-TAMRA-3 (FAM = Fluoreszenzfarbstoff 6-Carboxyfluorescein; TAMRA = Quencher 6-Carboxytetramethylrhodamin). Während der Polymerasekettenreaktion wird durch die 5'-Exonukleaseaktivität der Taq-Polymerase der Fluoreszenzfarbstoff FAM abgespalten und dadurch das vorher gequenchte Fluoreszenzsignal erhalten. Als sog. "threshold cycle" (Ct-Wert) wird die Zyklenzahl aufgezeichnet, bei dem die Fluoreszenzintensität 10 Standardabweichungen über der Hintergrund-Fluoreszenz lag. Die hierdurch berechnete relative Expression der HCN2-mRNA wird anschließend auf die Expression des ribosomalen Proteins L32 normiert.

25 Auf analoge Weise kann dieser Assay auch mit Mäuse-Herzen durchgeführt werden. Die Sequenz des "forward"- und "reverse"-Primers lautete in diesem Falle 5'-CGAGGTGCTGGAGGAATACC-3' bzw. 5'-CTAGCCGGTCAATAGCCACAG-3', die der fluoreszierenden Probe 5'-6FAM-CATGATGCGGCGTGCCTTTGAG-TAMRA-3.

30

Für die Applikation der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) kommen alle üblichen Applikationsformen in Betracht, d.h. also oral, parenteral, inhalativ, nasal, sublingual, buccal, rektal oder äußerlich wie z.B. transdermal, insbesondere bevorzugt oral oder parenteral. Bei der parenteralen Applikation sind insbesondere intravenöse, intramuskuläre, subkutane Applikation zu nennen, z.B. als subkutanes Depot. Ganz besonders bevorzugt ist die orale Applikation.

Hierbei können die Wirkstoffe allein oder in Form von Zubereitungen verabreicht werden. Für die orale Applikation eignen sich als Zubereitungen u.a. Tabletten, Kapseln, Pellets, Dragees, Pillen, Granulate, feste und flüssige Aerosole, Sirupe, Emulsionen, Suspensionen und Lösungen. Hierbei muss der Wirkstoff in einer solchen Menge vorliegen, dass eine therapeutische Wirkung erzielt wird. Im allgemeinen kann der Wirkstoff in einer Konzentration von 0,1 bis 100 Gew.-%, insbesondere 0,5 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 5 bis 80 Gew.-%, vorliegen. Insbesondere sollte die Konzentration des Wirkstoffs 0,5 – 90 Gew.-% betragen, d.h. der Wirkstoff sollte in Mengen vorliegen, die ausreichend sind, den angegebenen Dosierungsspielraum zu erreichen.

Zu diesem Zweck können die Wirkstoffe in an sich bekannter Weise in die üblichen Zubereitungen überführt werden. Dies geschieht unter Verwendung inerter, nicht-toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe, Hilfsstoffe, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder Dispergiermittel.

Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt: Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel wie z.B. Paraffine, pflanzliche Öle (z.B. Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethanol, Glycerin), Glykole (z.B. Polyethylenglykol), feste Trägerstoffe wie natürliche oder synthetische Gesteinsmehle (z.B. Talkum oder Silikate), Zucker (z.B. Milchezucker), Emulgiermittel, Dispergiermittel (z.B. Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B. Magnesiumsulfat).

30

Im Falle der oralen Applikation können Tabletten selbstverständlich auch Zusätze wie Natriumcitrat zusammen mit Zuschlagstoffen wie Stärke, Gelatine und dergleichen enthalten. Wässrige Zubereitungen für die orale Applikation können weiterhin mit Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen versetzt werden.

5

Bei oraler Applikation werden vorzugsweise Dosierungen von 0,001 bis 5 mg/kg, vorzugsweise 0,001 bis 3 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden appliziert.

10

Die neuen Wirkstoffe können alleine und bei Bedarf auch in Kombination mit anderen Wirkstoffen vorzugsweise aus der Gruppe CETP-Inhibitoren, Antidiabetika, Antioxidantien, Cytostatika, Calciumantagonisten, Blutdrucksenkende Mittel, Thyroidhormone, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase, Inhibitoren der HMG-CoA-Reduktase-Genexpression, Squalensynthese-Inhibitoren, ACAT-Inhibitoren, durchblutungsfördernde Mittel, Thrombozytenaggregationshemmer, Antikoagulantien, Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten, Cholesterin-Absorptionshemmer, MTP-Inhibitoren, Aldose-Reduktase-Inhibitoren, Fibrate, Niacin, Anorektika, Lipase-Inhibitoren und PPAR-Agonisten verabreicht werden.

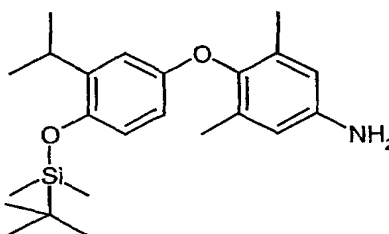
15

20

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele sollen die Erfindung exemplarisch erläutern ohne beschränkende Wirkung auf den Schutzbereich. Die nachfolgenden Beispiele werden analog zu den oben angegebenen Verfahren hergestellt.

Beispiele**1. 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin**

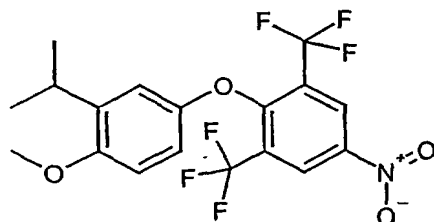
5



Unter Argon werden 420 mg 4-(4-amino-2,6-dimethylphenoxy)-2-isopropylphenol (hergestellt in Analogie zu EP 0580550) in 5 ml in THF portionsweise mit 62 mg NaH (60 %ig) versetzt. Man rührt so lange bei Raumtemperatur bis keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist. Man gibt 257 mg tertButyldimethylsilylchlorid zu und rührt die Reaktionsmischung über Nacht. Die Reaktionsmischung wird mit Methylenchlorid/Puffer pH 7 versetzt, die wässrige Phase 1x mit Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten organischen Phasen noch 1x mit Puffer pH 7 und 1x mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, die organische Phase getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Durch chromatographische Reinigung (Toluol/Acetonitril 8:1) erhält man 473 mg (77 %) 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin.

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 0.17, s, 6H; 0.97, s, 9H; 1.12, d, 6H; 2.03, s, 6H; 3.23, hept., 1H; 3.47, s, breit, 2H; 6.27, dd, 1H; 6.38, s, 2H; 6.57, d, 1H; 6.77, dd, 1H.

2. 1-methoxy-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-benzol



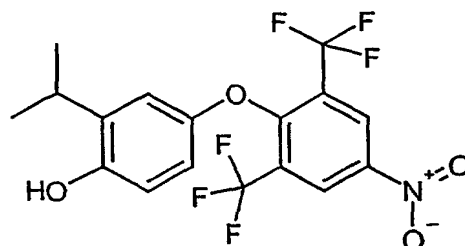
5

113 mg (0.68 mmol) 3-Isopropyl-4-methoxy-phenol werden mit 200 mg (0.68 mmol) 2,6-Bistrifluormethyl-4-nitrochlorbenzol und 104 mg Kaliumcarbonat (0.75 mmol) in 20 ml DMSO gelöst und 3 Stunden bei 80°C gerührt. Man verdünnt mit Wasser und Ethylacetat, extrahiert die organische Phase 3 mal mit Natriumchloridlösung, trocknet über Natriumsulfat und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Chromatographische Reinigung (Toluol/Cyclohexan=1:1) ergibt 215 mg (75 %) 1-methoxy-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-benzol.

200 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.15, d, 6H; 3.29, sep, 1H; 3.80, s, 3H; 6.46, dd, 1H; 6.71, m, 2H; 8.80, s, 2H.

15

3. 2-Isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-phenol



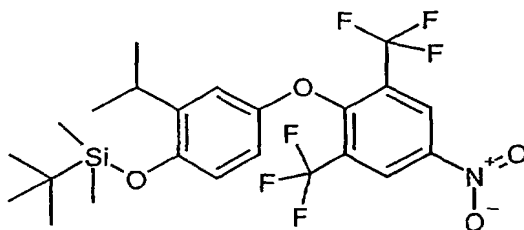
20

1 g (2.36 mmol) 1-methoxy-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-benzol werden in 100 ml Dichlormethan gelöst und unter Argon bei 0°C mit 2.36 ml (2.36 mmol) Bortribromid (1 molare Lösung in Dichlormethan) versetzt. Es wird 4 Stunden bei 22°C gerührt und anschließend mit weiteren 2.36 ml Bortribromid

versetzt. Nach 2 Stunden wird die Reaktionslösung einmal mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt an 70 g Kieselgel (Elution Tol/EE; 9:1). Es werden 0.7 g (72 %) 2-Isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-phenol erhalten.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 1.10, d, 6H; 3.15, sep, 1H; 6.48, dd, 1H; 6.69, m, 2H; 8.74, s, 2H; 9.23, s, 1H.

10 4. 1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)-phenoxy]-benzol



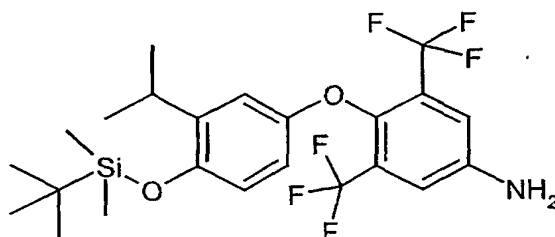
15 59 mg (1.47 mmol) Natriumhydrid (60 % Suspension in Mineralöl) werden in 30 ml Tetrahydrofuran suspendiert und bei 0°C mit 0.6g (1.47 mmol) 2-Isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)phenoxy]-phenol (gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran) versetzt. Es wird 10 Minuten bei dieser Temperatur gerührt und anschließend werden 0.24 g (1.61 mol) *tert*-Butyl-chloro-dimethyl-silane (gelöst in 5 ml Tetrahydrofuran)

20 zugegeben. Nach 5 Stunden bei 22°C werden 50 ml Wasser hinzugefügt und das Gemisch mit 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wird einmal mit 50 ml ges. Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Reinigung des Rohproduktes erfolgt an 70g Kieselgel (Elution: Toluol). Es werden 0.6g (78 %) 1-

25 (*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis(trifluoromethyl)-phenoxy]-benzol erhalten.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 0.20, s, 6H; 0.98, s, 9H; 1.09, d, 6H; 3.21, sep, 1H; 6.58, dd, 1H; 6.73, m, 2H; 8.76, s, 2H.

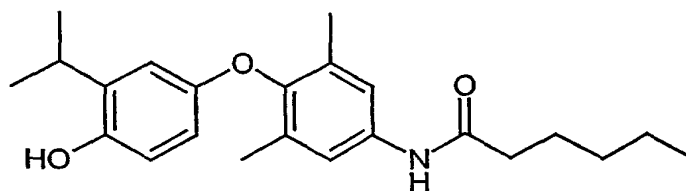
5. 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis-(trifluoromethyl)anilin



0.58 g (1.1 mol) 1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-[4-nitro-2,6-bis-(trifluoromethyl)-phenoxy]-benzol werden in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 200 mg Pd/Kohle (10 %) 18 Stunden bei 3 bar hydriert. Man saugt über Kieselgur ab und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum. Reinigung des Rohproduktes erfolgt an 70 g Kieselgel (Elution: Toluol). Man erhält 0.43 (78 %) 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin.

200 MHz ^1H -NMR (DMSO- d_6): 0.17, s, 6H; 0.97, s, 9H; 1.07, d, 6H; 3.18, sep, 1H; 6.00, s, 2H; 6.37, dd, 1H; 6.57, d, 1H; 6.69, d, 1H; 7.20, s, 2H.

6. N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]hexanamid

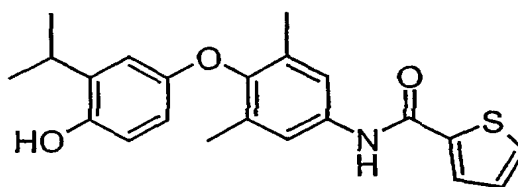


473 mg 4-(4-[[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin werden in 10 ml THF gelöst und nacheinander mit 165 mg Hexansäurechlorid

und 150 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Man rührt 16h bei Raumtemperatur, gibt weitere 37 mg Hexansäurechlorid hinzu, rührt eine Stunde bei Raumtemperatur und gibt weitere 37 mg Hexansäurechlorid hinzu. Die Reaktionsmischung wird nach einer Stunde mit 1,1 ml 1N Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF versetzt und eine Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und Pufferlösung pH 7 aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Chromatographische Reinigung und Kristallisation aus Ether/Petrolether ergibt 335 mg (73 %) N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]hexanamid.

200 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 0.92, t, 3H; 1.21, d, 6H; 1.38, m, 4H; 1.72, m, 4H; 1.72, m, 2H; 2.10, s, 6H; 2.35, t, 2H; 3.16, hept., 1H; 4.49, s, 1H; 6.29, dd, 1H; 6.58, d, 1H; 6.72, d, 1H; 7.03, s, breit, 1H; 7.22, m.

7. N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-2-thiophen-carboxamid

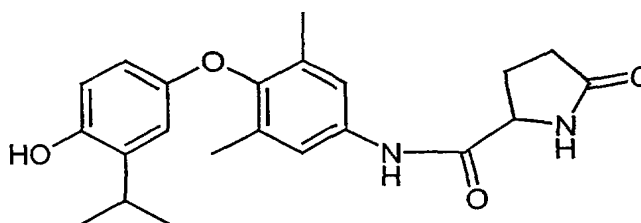


150 mg 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin werden in 3 ml THF gelöst und nacheinander mit 68 mg Thiophen-2-carbonsäurechlorid und 57 mg Dimethylaminopyridin versetzt. Man rührt 16 h bei Raumtemperatur, gibt 0,4 ml 1N Tetrabutylammoniumfluoridlösung in THF zu versetzt und rührt 2 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und der Rückstand in Dichlormethan und Pufferlösung pH 7 aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und einrotiert. Chromatographische

Reinigung und Kristallisation aus Ether/Petrolether ergibt 104 mg (69 %) N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-2-thiophen-carboxamid.

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.19, d, 2H; 3.22, hept., 1H; 6.28, dd, 1H; 6.67, m, 2H;
5 7.12, dd, 1H; 7.45, s, 2H; 7.55, dd, 1H; 7.87, dd, 1H; 8.00, s, 1H; 9.28, s, 1H.

8. N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5-oxoprolin-
amide



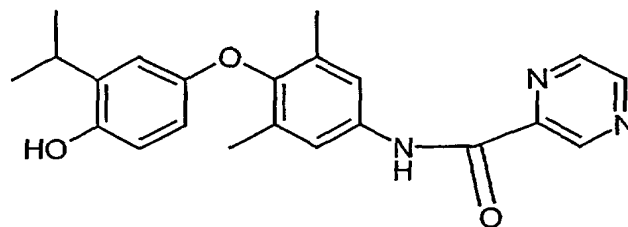
10

150 mg 4-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethyl-
anilin werden in 5 ml Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 71 g DMAP, 75 mg
5-Oxoprolin, 78 mg HOBt und 112 mg EDC versetzt. Man lässt 16 h rühren, gibt
6 ml 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (in THF) zu und rührt weitere
15 4 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Dichlor-
methan und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan
extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung ge-
waschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie
und Umfällen aus Dichlormethan mit Petrolether ergeben 55 mg (36 %) N-[4-(4-
20 hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-5-oxoprolinamid.

25

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.21, d, 6H; 2.11, s, 6H; 2.48, m, 4H; 3.16, hept., 1H;
4.30, m, 1H; 6.17, s, 1H; 6.39, dd, 1H; 6.57, d, 1H; 6.71, d, 1H; 7.30, s, 2H; 7.76, s,
1H.

9. N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-2-pyrazin-carboxamid



5

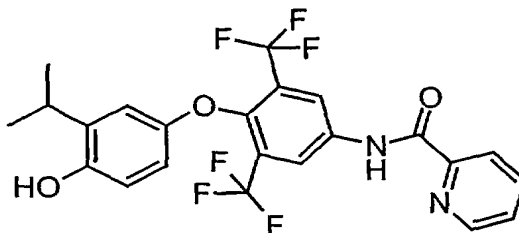
150 mg 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethyl-anilin werden in 5 ml Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 71 mg DMAP, 72 mg 2-Pyrazincarbonsäure, 78 mg HOBT und 112 mg EDC versetzt. Man lässt 16 h rühren, gibt 6 ml 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (in THF) zu und rührt weitere 4 Stunden. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand mit Dichlormethan und Wasser aufgenommen, die wässrige Phase einmal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographie und Umfällen aus Dichlormethan mit Petrolether ergeben 93 mg (59 %) N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-2-pyrazin-carbox-amid.

15

20

300 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.21, d, 6H; 2.17, s, 6H; 3.17, sept., 1H; 4.53, s, 1H; 6.32, dd, 1H; 6.61, d, 1H; 6.76, d, 1H; 7.51, s, 2H; 8.59, dd, 1H; 8.81, d, 1H; 9.52, d, 1H; 9.60, s, 1H.

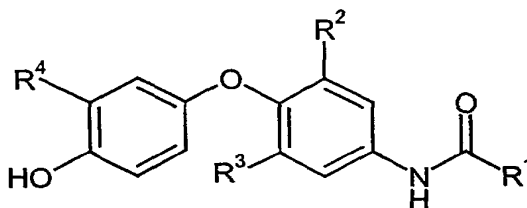
10. N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyridin-carboxamid



- 5 180 mg 4-(4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}-3-isopropylphenoxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin werden in 5 ml Dichlorethan gelöst und nacheinander mit 90 mg DMAP, 90 mg Pyridin-2-carbonsäure, 99 mg HOBt und 140 mg EDC versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 6 ml 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (in THF) versetzt. Man rührt 4h bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und nimmt mit Dichlormethan und Wasser auf. Die wässrige Phase wird mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Chromatographische Reinigung ergibt 149 mg (84 %) N-[4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-pyridinecarboxamid

300 MHz ¹H-NMR (CDCl₃): 1.20, d, 6H; 3.13, hept., 1H; 4.47, s, breit, 1H; 6.37, dd, 1H; 6.61, d, 1H; 6.69, d, 1H; 7.56, dd, 1H; 7.97, dd, 1H; 8.31, d, 1H; 8.39, s, 2H; 8.64, d, 1H; 10.30, s, 1H.

11. Weitere Carbonsäureamide der allgemeinen Formel wurde nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften der Methoden A und B synthetisiert:



Methode A zur Synthese der Carbonsäureamide

Die aufgeführten Carbonsäureamide werden in einer 2-stufigen Sequenz durch automatisierte Parallelsynthese aus 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis-(trifluor-methyl)anilin und den entsprechenden Carbonsäurechloriden und nachfolgender Desilylierung gemäß der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellt. Die Reinheit der hergestellten Verbindungen wird durch HPLC bestimmt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch LC-MS.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Carbonsäureamide:

1 Moläquivalent des Carbonsäurechlorids wird im Reaktionsgefäß vorgelegt und in 0.4 ml THF gelöst. Anschließend gibt man 1 Moläquivalent 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bismethylanilin und 1 Moläquivalent DMAP als gemeinsame, jeweils 0.13 M Lösung in THF hinzu. Das Gemisch wird 17,5 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird nun mit 1 Moläquivalent TBAF (0,37 M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Es wird 1,5 Stunden bei 23°C gerührt, mit 1 ml Pufferlösung (pH 4) verdünnt, 20 Minuten gerührt über eine mit 1.3 g Extrelut gefüllte Kartusche filtriert. Es wird mit Ethylacetat nachgewaschen und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt in DMF auf und dampft wieder ein.

Methode B zur Synthese der Carbonsäureamide

Die aufgeführten Carbonsäureamide werden in einer 2-stufigen Sequenz durch automatisierte Parallelsynthese aus 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis-(trifluor-methyl)anilin und den entsprechenden Carbonsäuren und nachfolgender Desilylierung gemäß der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift

hergestellt. Die Reinheit der hergestellten Verbindungen wird durch HPLC bestimmt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch LC-MS.

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Carbonsäureamide:

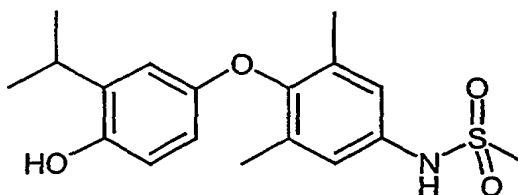
5

2.5 Moläquivalente der Carbonsäure werden im Reaktionsgefäß vorgelegt. Anschließend gibt man 0,09 mmol 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis(trifluoromethyl)anilin in Form einer 4.0 molaren Lösung in Dichlormethan hinzu. Nacheinander werden bei 23°C 2.5 Moläquivalente DMAP als
10 0.1 molar Lösung in Dichlormethan, 2.5 Moläquivalente HOBt als 3.0 molare Lösung in Dichlormethan sowie 3.0 Moläquivalente EDC als 0,14 molare Lösung in Dichlormethan zugegeben und das Gemisch 4 Tage bei 23°C gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird nun mit 10 Moläquivalenten TBAF (1M Lösung in
15 Tetrahydrofuran) versetzt. Es wird 16 Stunden bei 23°C gerührt, mit 3 ml Dichlormethan verdünnt und mit 3 ml Wasser gewaschen. Nach Filtration durch eine mit 1.3 g Extrelut gefüllte Kartusche wird unter vermindertem Druck eingedampft. Der verbleibende Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Kromasil; 100 C18; 50 x 20 mm Säule der Fa. Grom; Gradient Acetonitril/Wasser 30:70 – 90:10)
20 gereinigt.

12. N-[4-(4-Hydroxy-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylphenyl]-methansulfonamid

25



750 mg 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-dimethylanilin werden in 500 ml THF gelöst und mit 446 mg Methansulfonsäurechlorid und

475 mg DMAP versetzt. Man rührt 17 h bei Raumtemperatur, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum, nimmt mit Dichlormethan auf, schüttelt mit Pufferlösung (pH 4), trocknet die organische Phase und entfernt das Lösungsmittel im Vakuum.

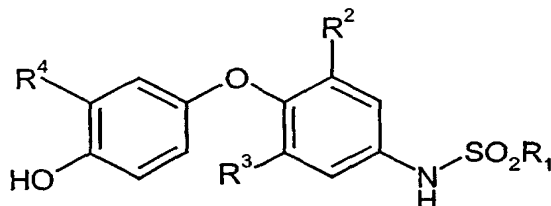
- 5 Der Rückstand wird in 40 ml THF gelöst und die Lösung mit 1,88 ml 1M TBAF Lösung in THF versetzt. Man rührt 1 h bei Raumtemperatur, versetzt mit Pufferlösung (pH 7) und Dichlormethan, trennt die Phasen und extrahiert die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung. Nach dem Trocknen wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man erhält 400 mg (59 %)

10

400 MHz ^1H -NMR (CDCl_3): 1.21, d, 6H; 2.11, s, 6H; 3.03, s, 3H; 3.17, sept., 1H; 3.72, m, 1H; 4.40, s, breit, 1H; 6.28, dd, 1H; 6.59, d, 1H; 6.73, d, 1H; 6.96, s, 1H.

15

13. Weitere Sulfonsäureamide der allgemeinen Formel wurde nach den allgemeinen Arbeitsvorschriften der Methode C synthetisiert:



20

Methode C zur Synthese der Sulfonsäureamide

25

Die aufgeführten Sulfonsäureamide werden in einer 2-stufigen Sequenz durch automatisierte Parallelsynthese aus 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bis-methylanilin und den entsprechenden Sulfonsäurechloriden und nachfolgender Desilylierung gemäß der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellt. Die Reinheit der hergestellten Verbindungen wird durch HPLC bestimmt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch LC-MS.

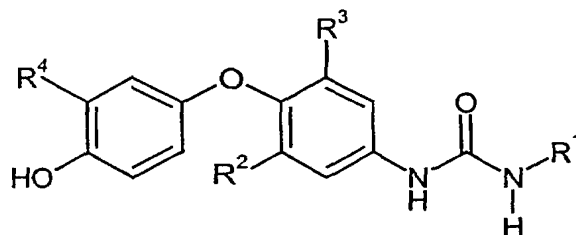
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Sulfonsäureamide:

2 Moläquivalente des Sulfonsäurechlorids werden im Reaktionsgefäß vorgelegt und in THF gelöst. Anschließend gibt man 1 Moläquivalent 4-[1-(*tert*-Butyl-dimethyl-silanyloxy)-2-isopropyl-4-phenoxy]-3,5-bismethylanilin und 2 Moläquivalente DMAP als gemeinsame, 0,06 M bzw. 0,12 M Lösung in THF hinzu. Das Gemisch wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt.

Das Reaktionsgemisch wird mit einer Spatelspitze saurem und einer Spatelspitze basischem Ionenaustauscher versetzt, die Mischung 15 Minuten gerührt, filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Es wird wieder in THF aufgenommen und mit 1 Moläquivalent TBAF (1,1M Lösung in Tetrahydrofuran) versetzt. Es wird 22 Stunden bei 23°C gerührt, mit Spatelspitze saurem Ionenaustauscher versetzt, 10 Minuten gerührt und filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Man nimmt in DMF auf und dampft wieder ein.

15

14. Methode D zur Synthese der primären Harnstoffe



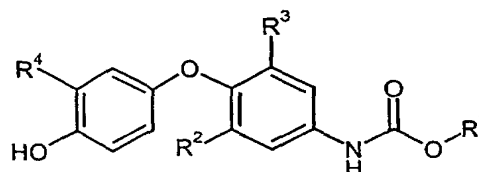
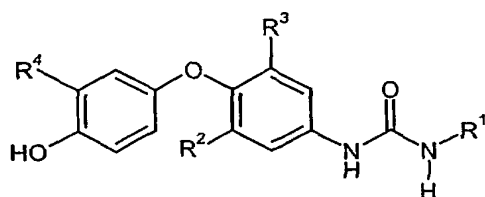
Die beschriebenen Harnstoffe werden in einer 2-stufigen Sequenz durch automatisierte Parallelsynthese aus 4-(4-{[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin und den entsprechenden Isocyanaten und nachfolgender Desilylierung gemäß der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellt. Die Reinheit der hergestellten Verbindungen wird durch HPLC bestimmt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch LC-MS.

25

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Harnstoffe:

1.5 Moläquivalente des Isocyanates werden im Reaktionsgefäß vorgelegt. Anschließend gibt man bei 23°C 0.14 mmol 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin in Form einer 0.072 molaren Lösung in Dioxan sowie 0.1 Moläquivalente Phosphazenenbase hinzu. Das Gemisch wird 4 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend werden 150 mg aminomethyliertes Polystyrol hinzugefügt und weitere 15 Stunden bei 23°C gerührt. Nach Zugabe von 3.0 Moläquivalenten TBAF (1M Lösung in Tetrahydrofuran) 23°C wird das Gemisch eine Stunde bei 23°C gerührt. Die Mischung wird mit 8 ml Dichlormethan verdünnt und einmal mit je 2 ml 1N Salzsäure sowie 2 ml 1N Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Anschließend wird das Gemisch durch eine mit 1.3 g Extrelut (obere Phase) und 1.3 g Kieselgel 60 (unter Phase) gefüllte Kartusche filtriert (Elution mit 5 ml Dichlormethan). Nach Eindampfen unter vermindertem Druck werden die gewünschten Harnstoffe erhalten.

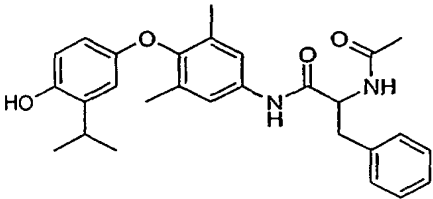
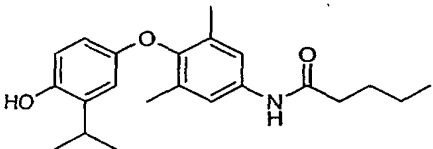
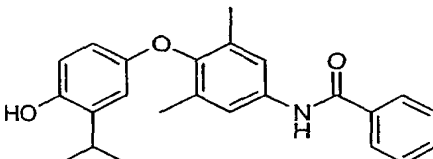
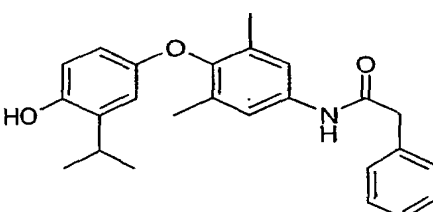
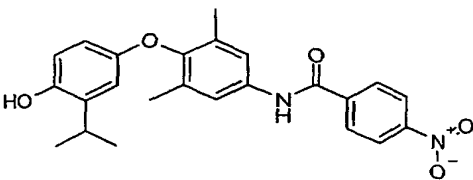
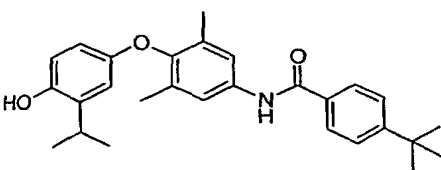
15. Methode E zur Synthese der sekundären Harnstoffe und der Carbamate

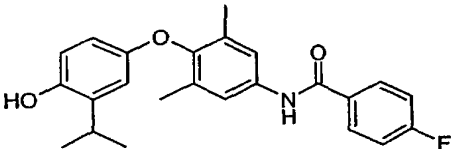
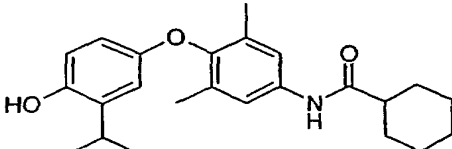
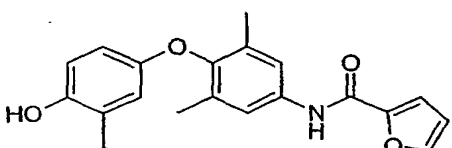
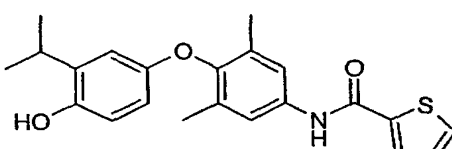
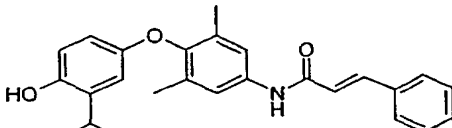
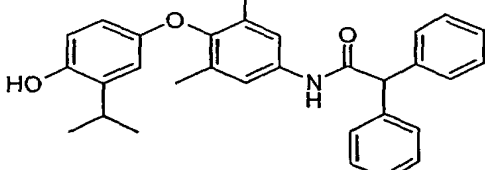
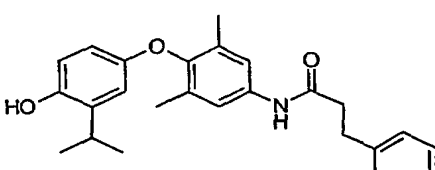


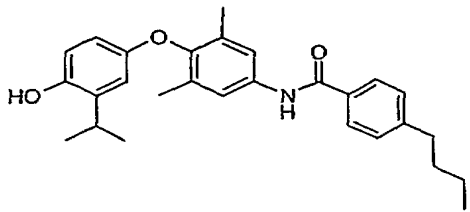
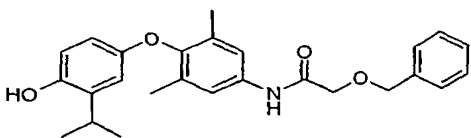
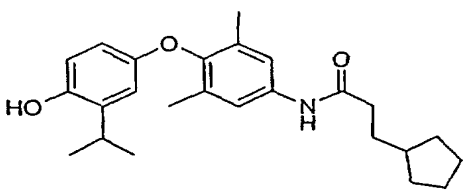
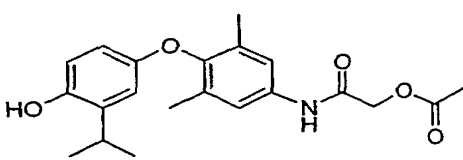
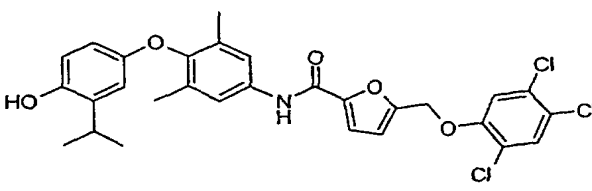
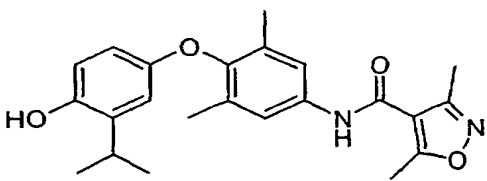
Die weiteren aufgeführten Carbamate und sec. Harnstoffe werden in einer 2-stufigen Sequenz durch automatisierte Parallelsynthese aus 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin und den entsprechenden Chlorameisensäureestern bzw. Carbamoylchloriden und nachfolgender Desilylierung gemäß der folgenden allgemeinen Arbeitsvorschrift hergestellt. Die Reinheit der hergestellten Verbindungen wird durch HPLC bestimmt. Die Charakterisierung der Verbindungen erfolgt durch LC-MS.

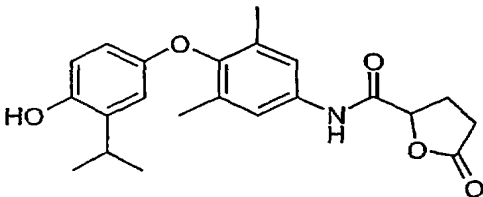
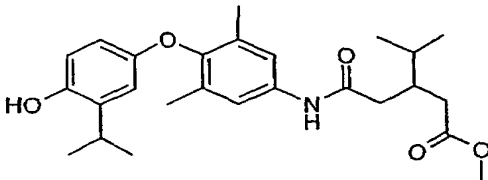
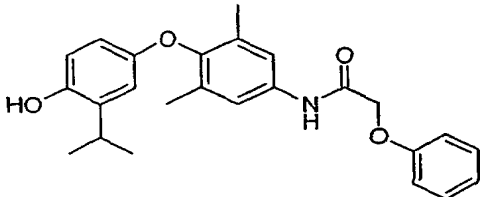
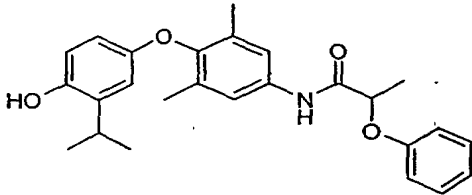
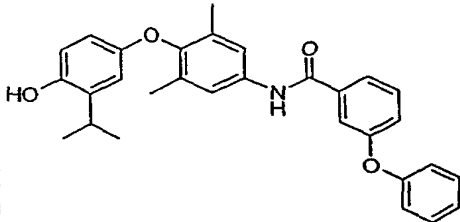
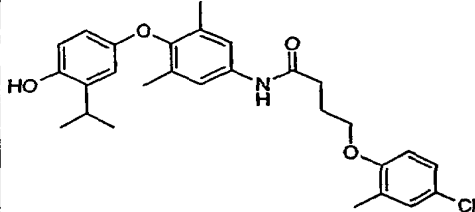
Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese der Carbamate und sekundären Harnstoffe:

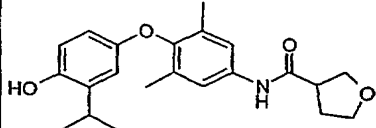
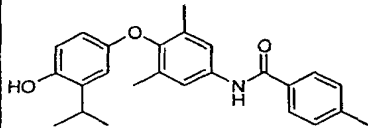
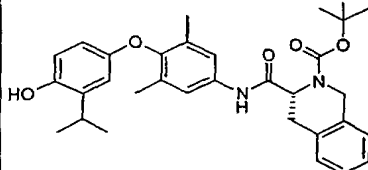
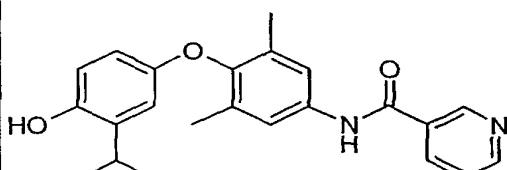
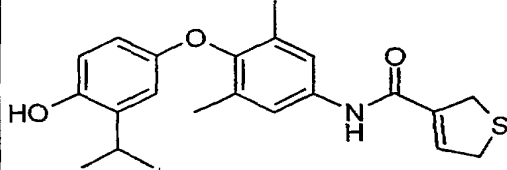
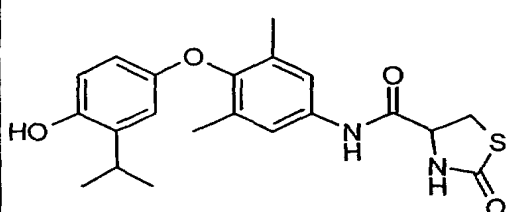
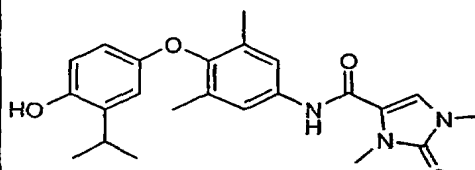
- 1.25 Moläquivalente der Chlorcarbonylverbindung werden im Reaktionsgefäß vorgelegt. Anschließend gibt man bei 23°C 0.10 mmol 4-(4-[[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy]-3-isopropylphenoxy)-3,5-dimethylanilin in Form einer 0.045 molaren Lösung in 1,2-Dichlorethan sowie 2.0 Moläquivalente N-Ethyldiisopropylamin als 0.154 molare Lösung in 1,2-Dichlorethan hinzu. Das Gemisch wird 2 Tage bei 65°C gerührt. Anschließend werden 100 mg aminomethyliertes Polystyrol hinzugefügt und weitere 15 Stunden bei 65°C gerührt. Nach Abkühlen auf 5°C werden 3.0 Moläquivalenten TBAF (1M Lösung in Tetrahydrofuran) zugegeben und das Gemisch unter Rühren innerhalb von 30 Minuten auf 23°C erwärmt. Nach Zugabe von 1 ml 1N Salzsäure wird das Reaktionsgemisch durch eine mit 1.3 g Extrelut (obere Phase) und 1.3 g Kieselgel 60 (unter Phase) gefüllte Kartusche filtriert (Elution mit 8 ml Essigsäureethylester). Nach Eindampfen unter vermindertem Druck wird der verbleibende Rückstand mittels präparativer HPLC (Kromasil; 100 C18; 50 x 20 mm Säule der Fa. Grom; Gradient Acetonitril/Wasser 30:70 – 90:10) gereinigt.
- Gemäß den allgemeinen Verfahrensvorschriften werden die nachfolgenden Beispiele hergestellt:

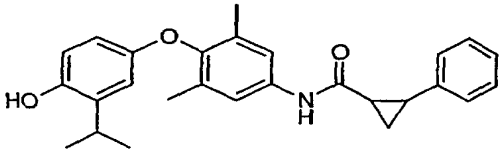
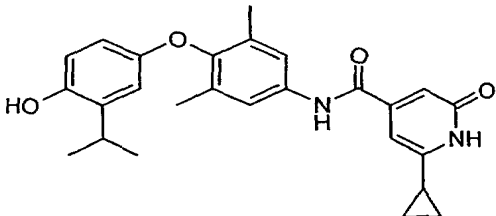
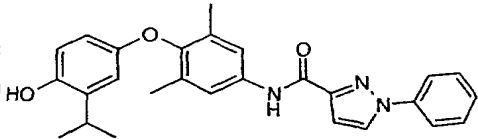
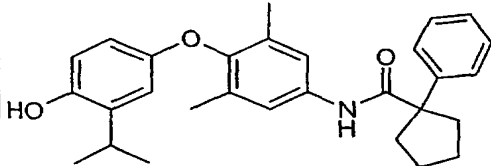
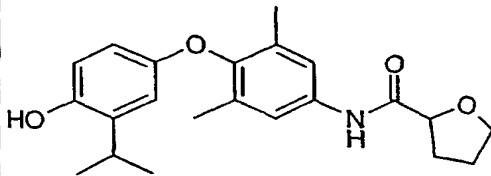
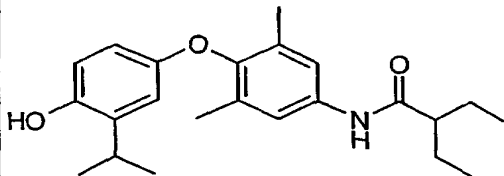
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
16			
17			
18			
19		4,7	A
20		4,8	A
21		5,3	A

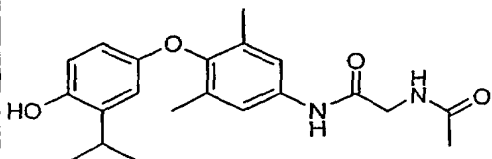
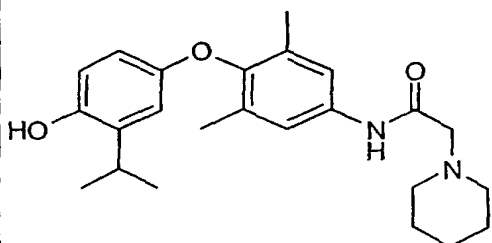
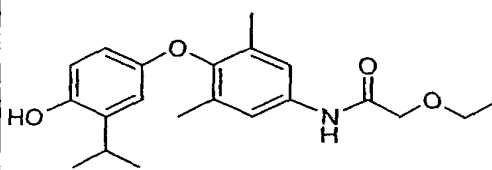
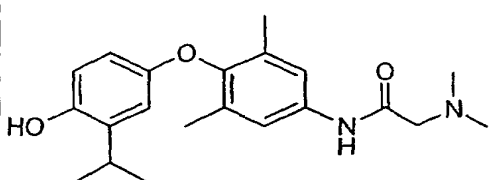
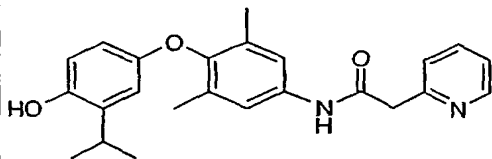
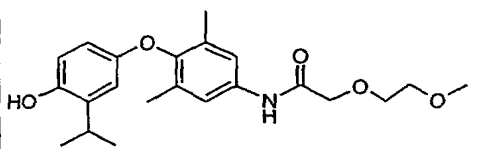
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
22		4,8	A
23		5	A
24		4,5	A
25		4,7	A
26		4,9	A
27		5,2	A
28		4,9	A

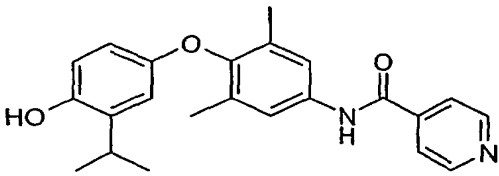
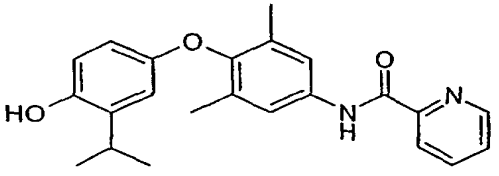
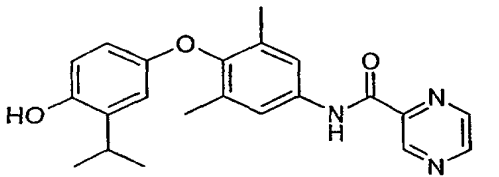
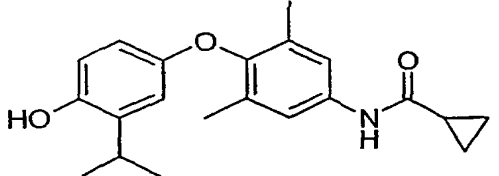
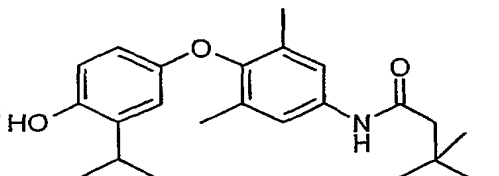
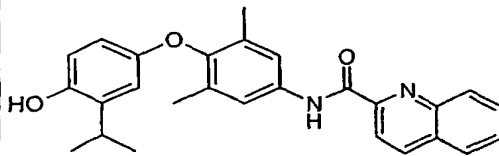
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
29		5,5	A
30		4,9	A
31		5,2	A
32		4,3	A
33		5,6	A
34		4,6	A

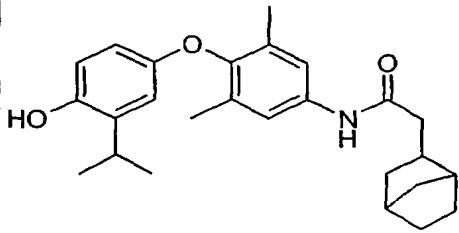
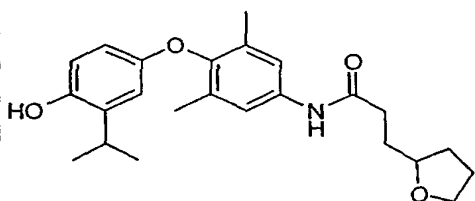
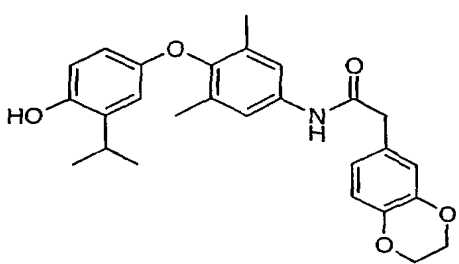
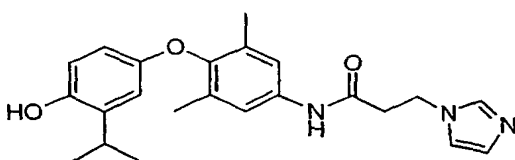
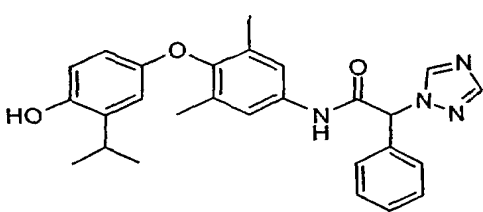
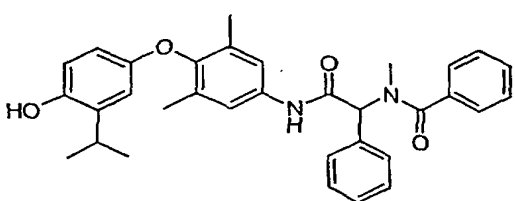
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
35		4,2	A
36		4,8	A
37		4,9	A
38		5	A
39		5,3	A
40		5,3	A

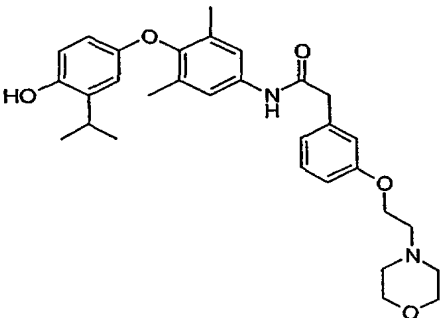
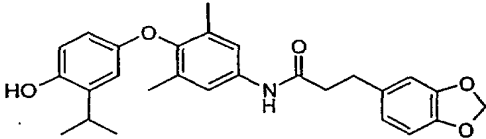
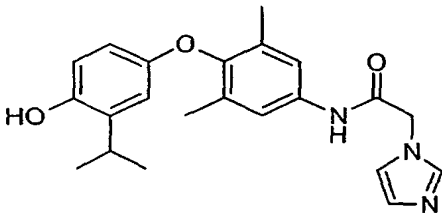
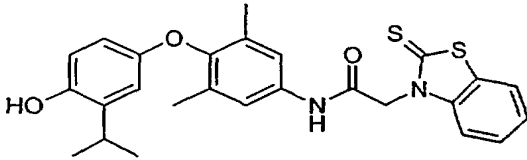
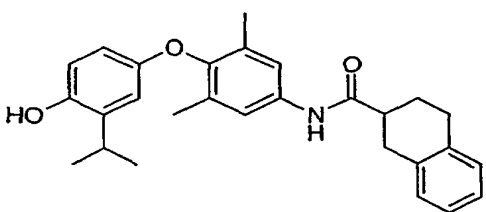
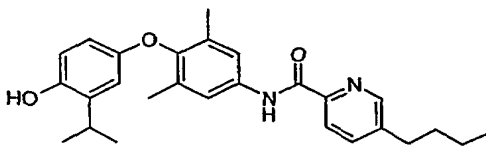
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
41		4,2	A
42			A
43		5,2	B
44		4,2	B
45		4,7	B
46		4,2	B
47		4,1	B

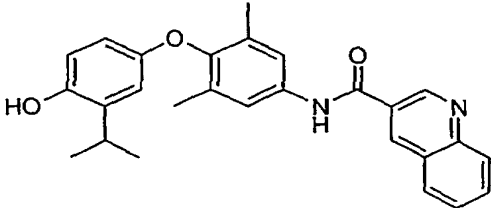
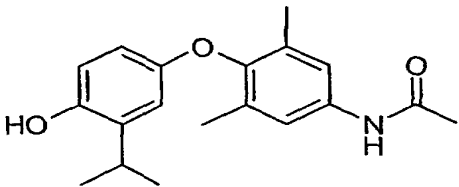
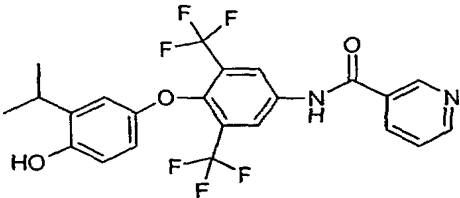
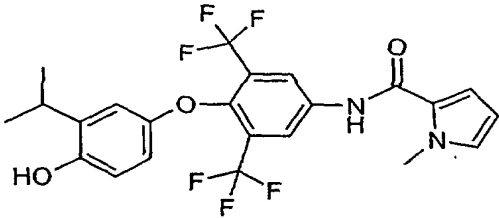
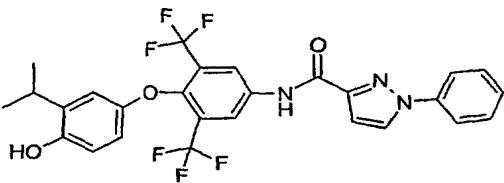
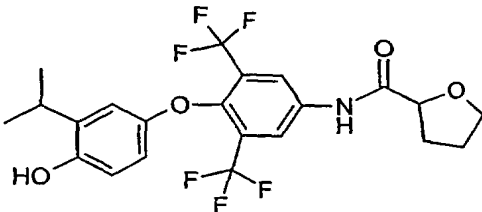
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
48		5,1	B
49		4,2	B
50		5,2	B
51		5,5	B
52		4,5	B
53		4,9	B

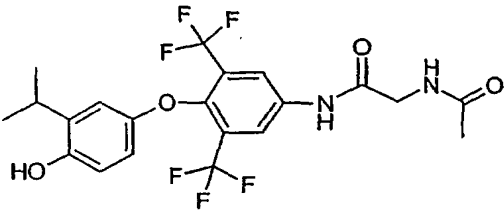
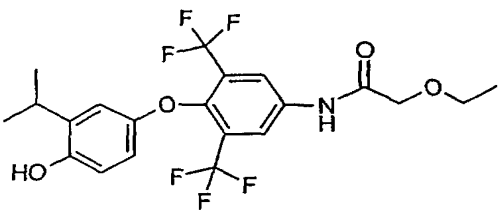
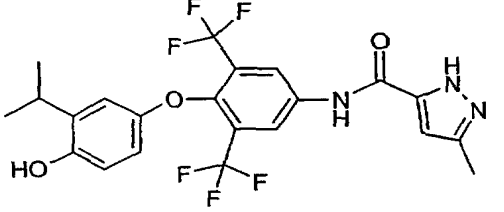
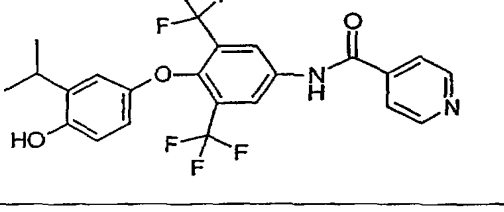
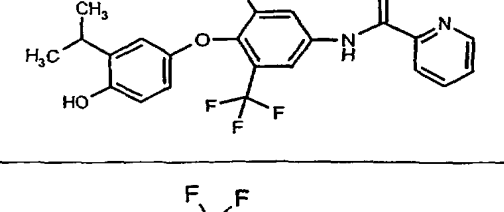
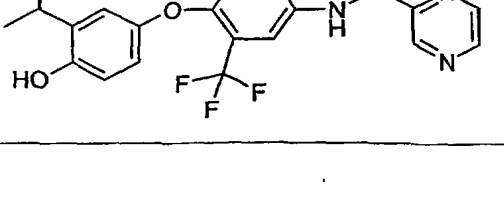
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
54		3,9	B
55		3,2	B
56		4,6	B
57		3,1	B
58		3,6	B
59		4,4	B

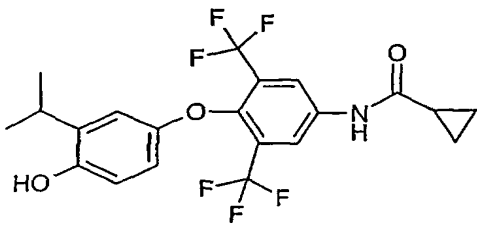
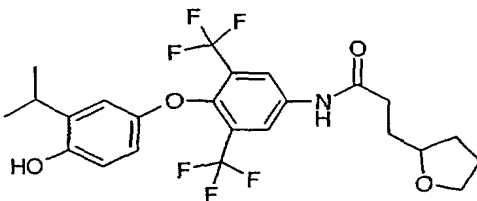
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
60		4,1	B
61		5	B
62		4,6	B
63		4,5	B
64		5	B
65		5,5	B

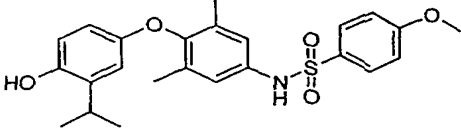
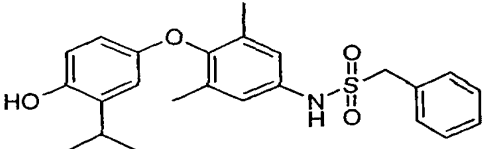
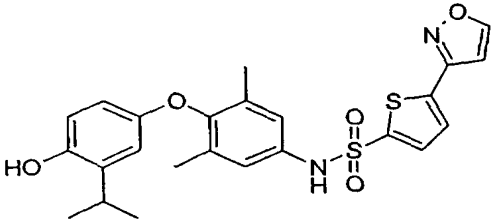
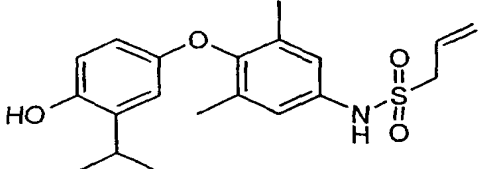
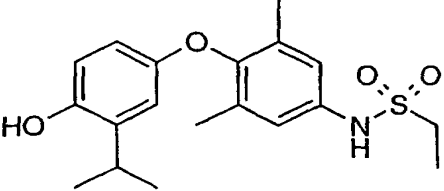
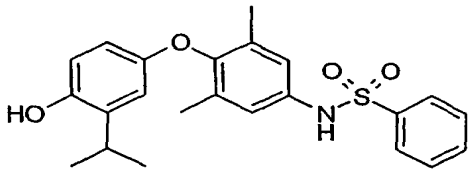
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
66		5,2	B
67		4,5	B
68		4,7	B
69		3,1	B
70		4,5	B
71		5,1	B

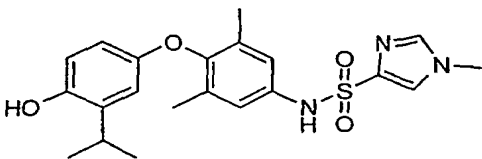
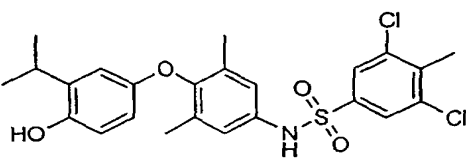
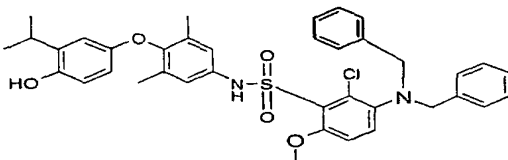
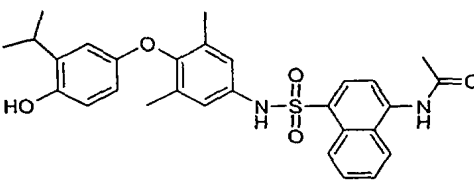
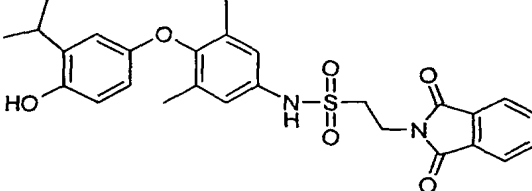
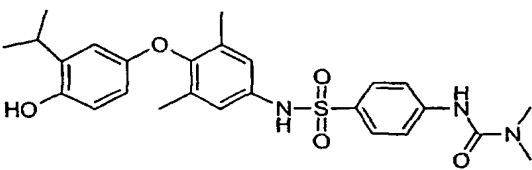
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
72		3,3	B
73		4,8	B
74		3,1	B
75		5,2	B
76		5,2	B
77		5,8	B

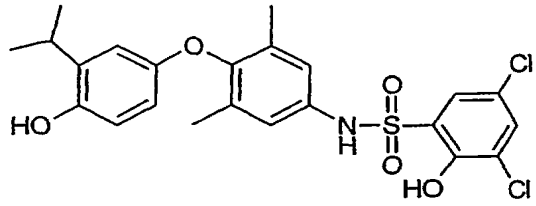
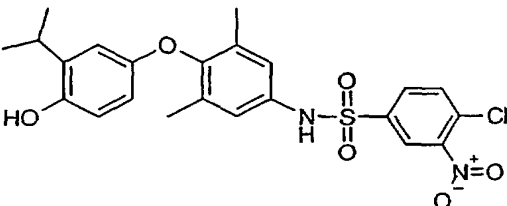
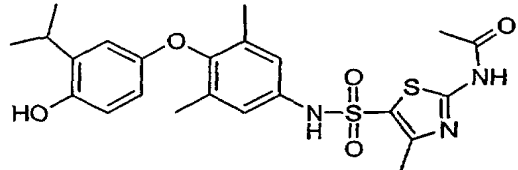
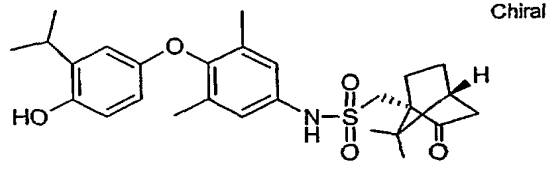
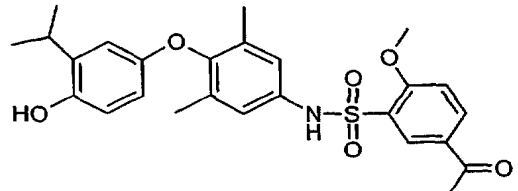
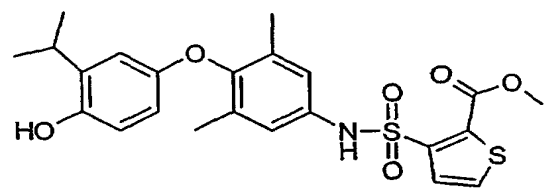
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
78		4,7	B
79		4,1	B
80		4,41	A
81		5,19	A
82		5,19	A
83		4,46	A

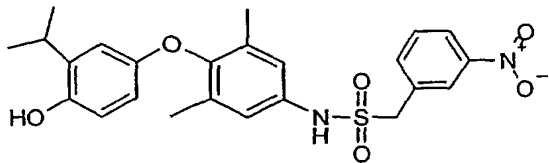
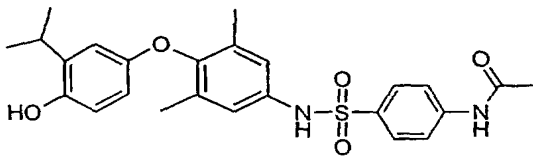
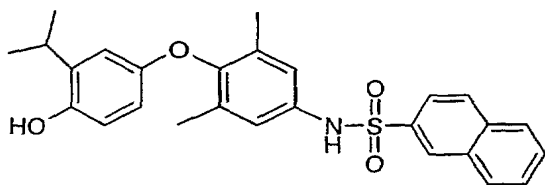
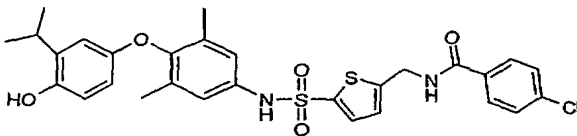
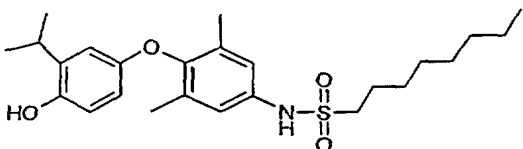
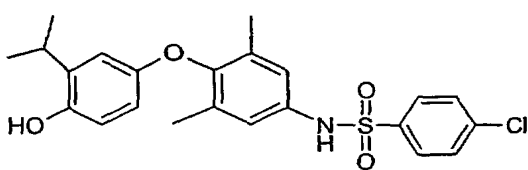
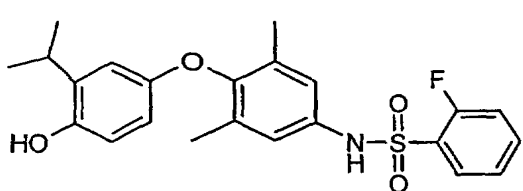
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
84		4,01	A
85		4,73	A
86		4,47	A
87		4,38	A
88		4,96	A
89		4,67	A

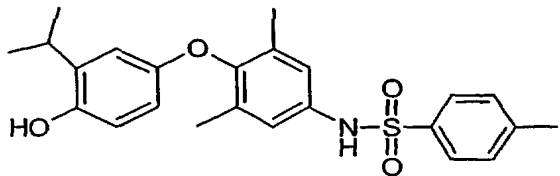
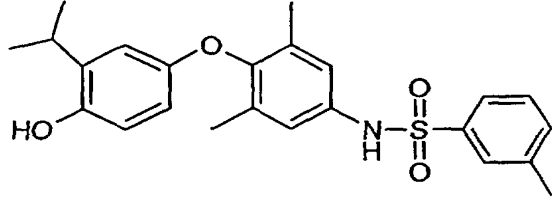
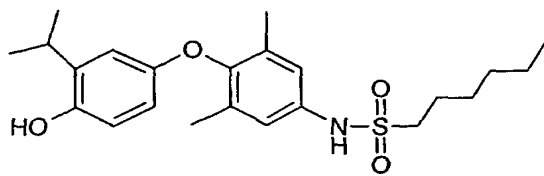
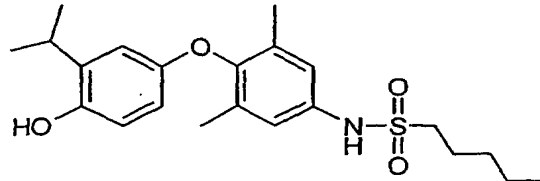
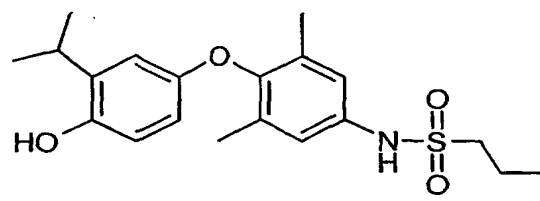
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit	Methode
90		4,71	A
91		4,68	A

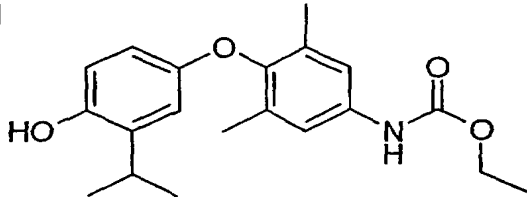
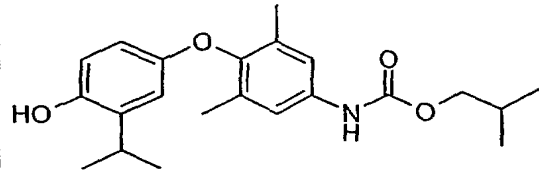
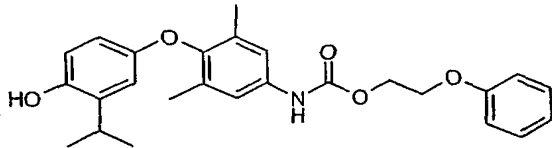
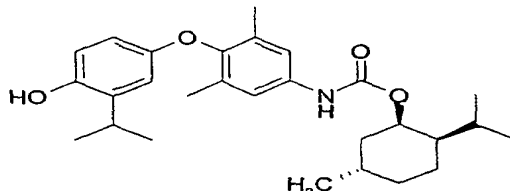
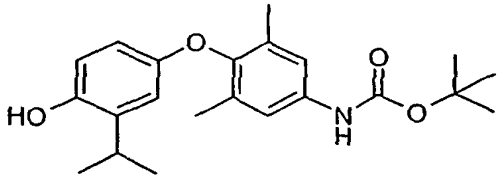
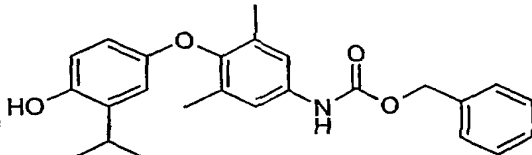
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
92		4,8
93		4,9
94		4,9
95		4,7
96		
97		

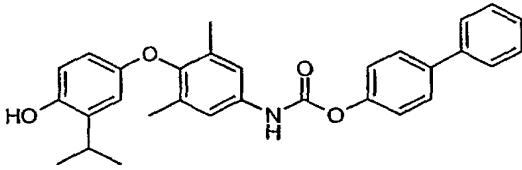
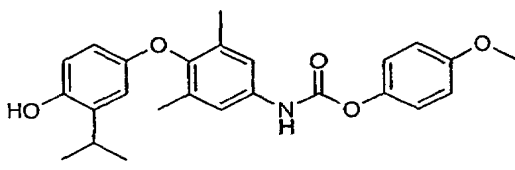
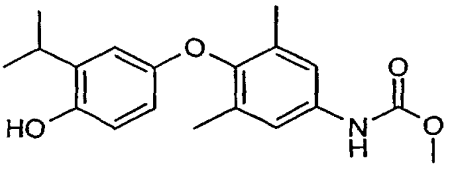
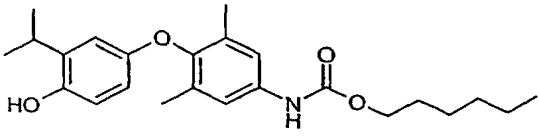
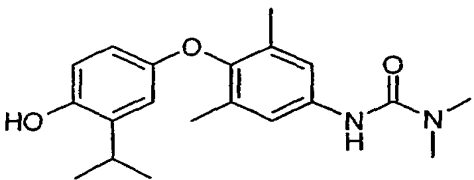
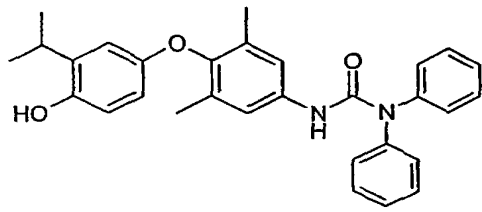
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
98		4,23
99		
100		5,29
101		4,23
102		4,45
103		4,13

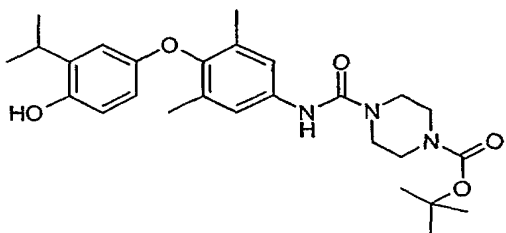
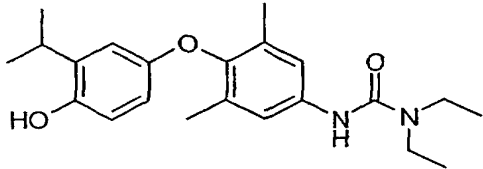
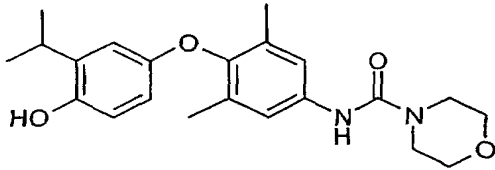
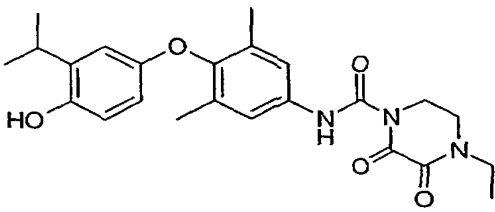
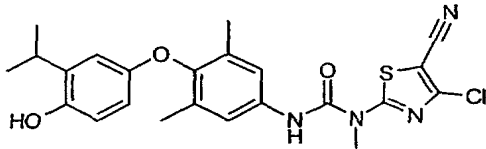
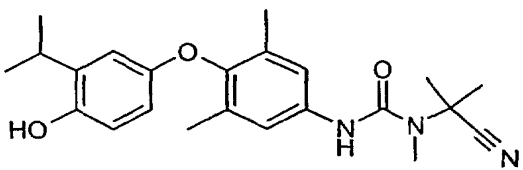
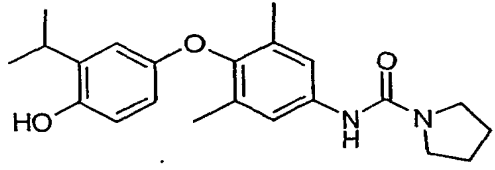
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
104		4,84
105		4,77
106		4,14
107		4,73
108		4,3
109		4,63

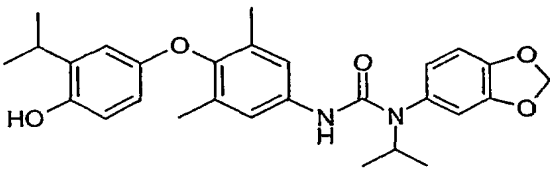
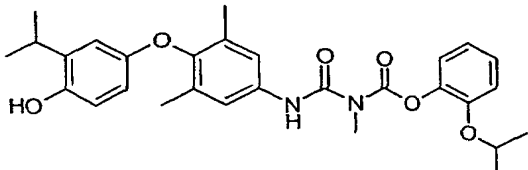
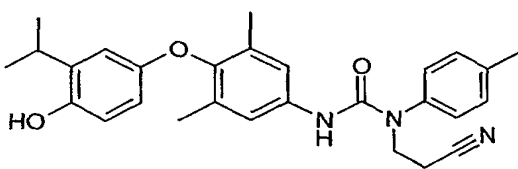
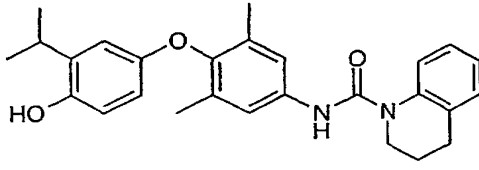
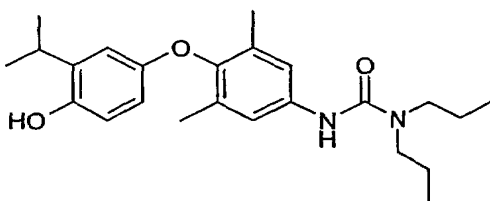
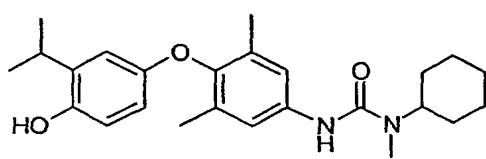
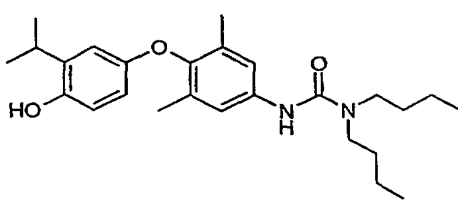
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
110		4,55
111		4,1
112		4,78
113		4,65
114		5,31
115		4,77
116		4,52

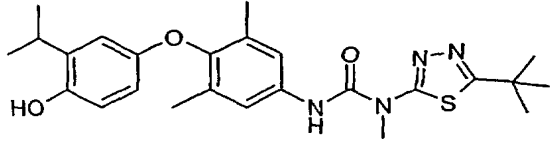
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
117		4,65
118		4,66
119		4,95
120		4,76
121		4,42

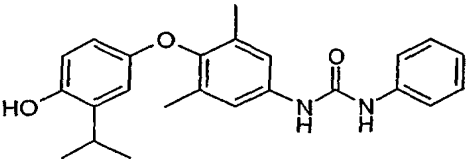
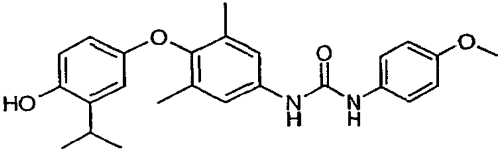
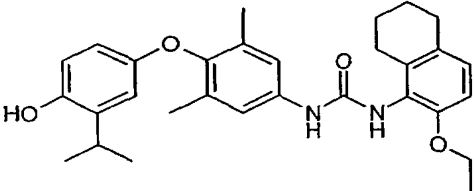
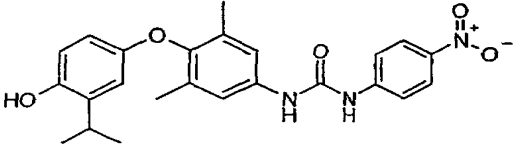
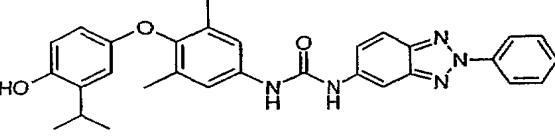
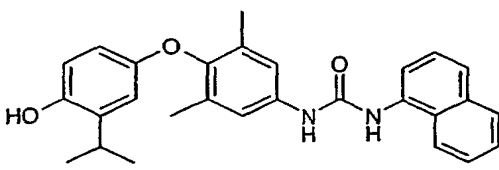
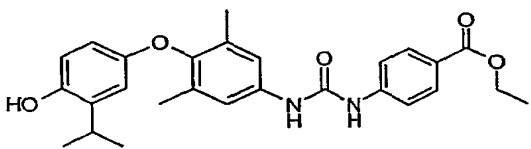
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit
122		4,7
123		5,1
124		5
125		6,2
126		
127		

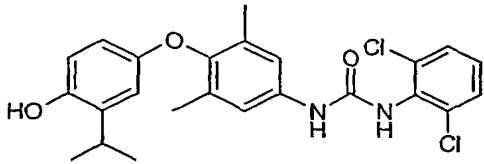
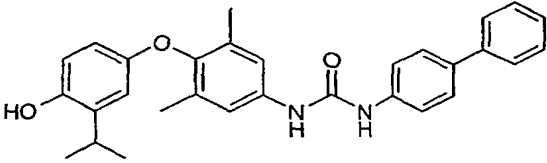
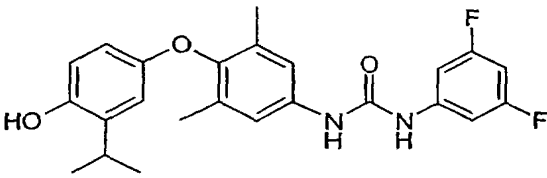
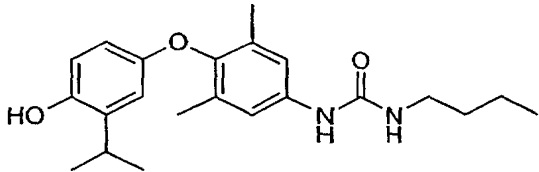
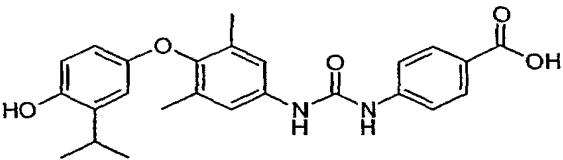
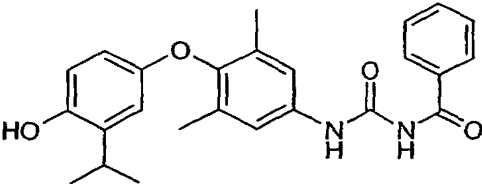
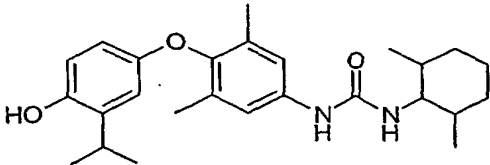
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit
128		5,5
129		5
130		4,33
131		5,34
132		
133		5,2

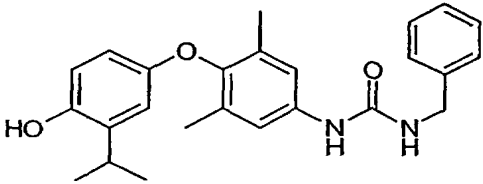
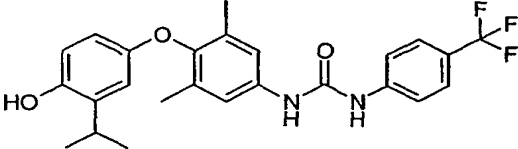
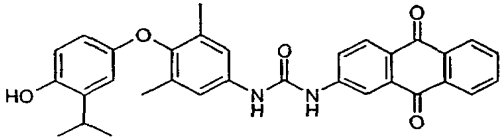
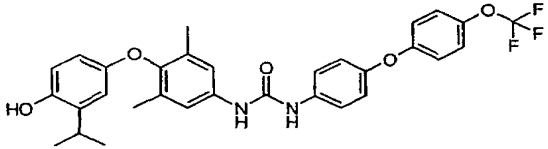
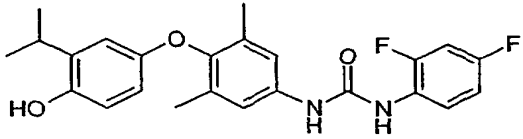
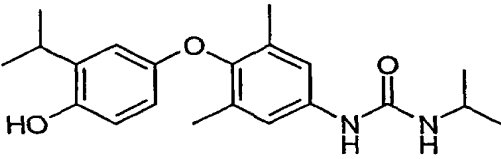
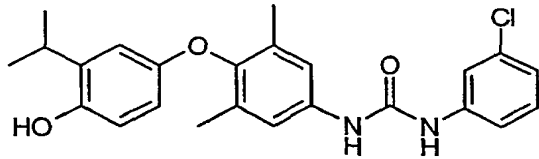
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit
134		4,57
135		4,39
136		3,94
137		4,2
138		5
139		2,91
140		4,17

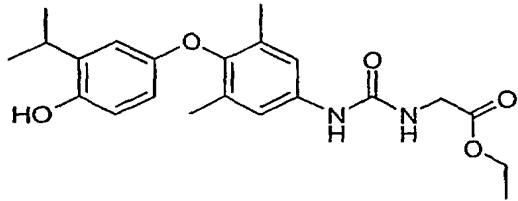
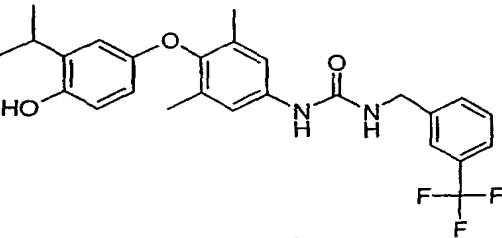
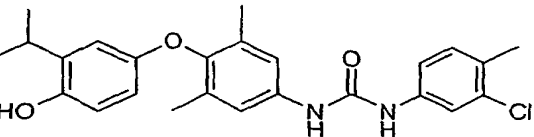
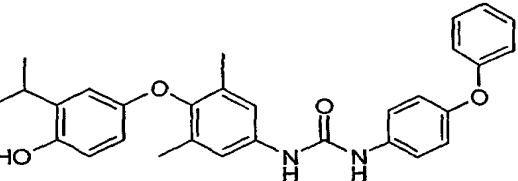
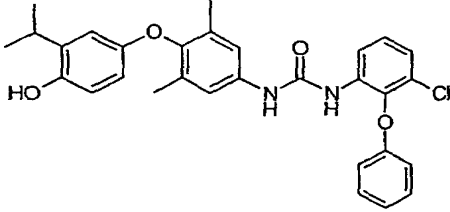
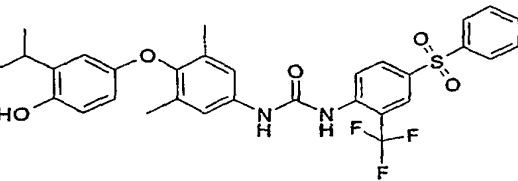
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit
141		4,9
142		5,48
143		4,73
144		4,9
145		4,82
146		4,82
147		5,21

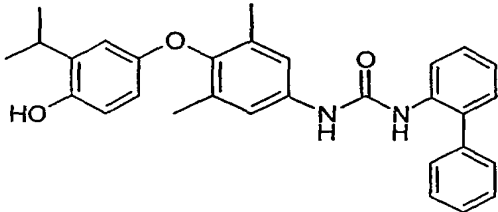
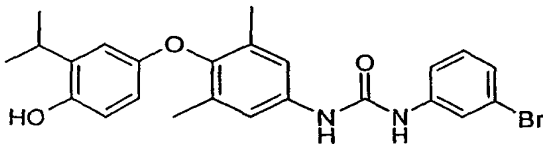
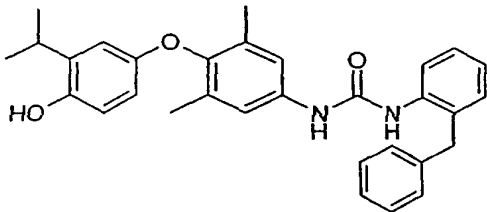
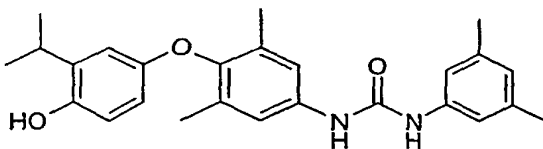
Beispiel-Nr.	Struktur	Retentionszeit
148	 <chem>CC1=CC=C(C=C1OC2=CC=C(C=C2)NC(=O)N(C)C3=NN=C(S3)C(C)(C)C)O</chem>	4,92

Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
149		
150		4,7
151		5,2
152		4,9
153		5,3
154		5
155		5

Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
156		4,8
157		5,3
157		5,1
158		
159		
160		5
161		5

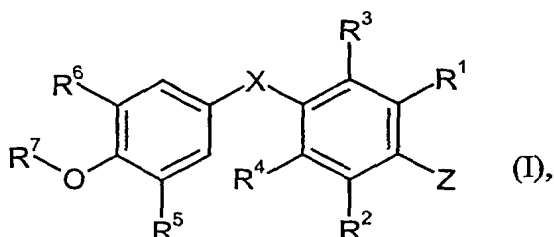
Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
162		4,6
163		5,16
164		5,23
165		5,22
166		4,72
167		4,2
168		4,85

Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
169		4,11
170		4,71
171		4,99
172		4,99
173		5,28
174		4,97

Beispiel Nr.	Struktur	Retentionszeit
175		5
176		4,9
177		4,97
178		4,87

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel (I)



in welcher

X für O, S, SO, SO₂, CH₂, CHF, CF₂ oder für NR⁸ steht, worin R⁸ Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl bedeutet,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl stehen,

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, CF₃, CHF₂, CH₂F, Vinyl oder (C₃-C₇)-Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

R⁵ für Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder Halogen steht,

R⁶ für eine (C₁-C₄)-Alkyl, Brom, Chlor oder für eine Gruppe der Formel -S-R⁹, -S(O)_n-R¹⁰, -NR¹¹-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³ oder -M-R¹⁴ steht, worin

R⁹ für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 10-gliedrigen

- 5 Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Nitro, Trifluormethyl, Hydroxy, Oxo, Cyano, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,
- 10 n für die Zahl 1 oder 2 steht,
- 15 R¹⁰ für OR¹⁵, NR¹⁶R¹⁷, (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, (C₆-C₁₀)-Arylmethyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5-bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu vier gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy, Oxo, Cyano, Nitro, Amino, NR¹⁸R¹⁹, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls durch R²⁰ substituiertes (C₁-C₆)-Alkoxy, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl, welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano substituiert ist, -O-C(O)-R²¹, -C(O)-OR²², -C(O)-NR²³R²⁴, -SO₂-NR²⁵R²⁶, -NH-C(O)-R²⁷ und -NH-C(O)-OR²⁸ substituiert sind, wobei
- 25 R¹⁵, R¹⁸, R¹⁹, R²⁰, R²¹, R²², R²³, R²⁴, R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen, die ihrerseits gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Halogen,
- 30

Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonylamino, (C₁-C₅)-Alkanoyloxy, einen Heterocyclus oder durch seinerseits gegebenenfalls durch Halogen oder Hydroxy substituiertes Phenyl substituiert sind,

und

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluor-methyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, oder für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

oder

R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus bilden,

der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

5

R¹¹ für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch Mono-(C₁-C₆)-alkylamino, Di-(C₁-C₆)-alkylamino, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert ist, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

10

15

R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₁₅)-Alkyl, das durch (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

20

für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkoxy oder Phenyl substituiert sein kann,

25

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino, Trifluormethyl oder Phenyl substituiert sein kann,

30

oder

für einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen, gegebenenfalls benzoannellierten Heterocyclus mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht,

5 oder

eine Gruppe der Formel $-OR^{29}$ oder $-NR^{30}R^{31}$ bedeutet,

worin

10

R^{29} für geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_6) -Alkyl steht,

und

15

R^{30} und R^{31} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

20

für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1-C_{12}) -Alkyl, das durch Aminocarbonyl, eine Gruppe der Formel $-NR^{32}R^{33}$, 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl, das bis zu 3 Heteroatome ausgewählt aus der Reihe N, O und/oder S enthält, oder durch Phenyl substituiert sein kann, wobei Phenyl gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, Trifluormethyl oder (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert ist,

25

für (C_3-C_8) -Cycloalkyl, das durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein kann,

für (C₆-C₁₀)-Aryl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Amino, Phenyl oder Phenoxy substituiert sein kann,

5

oder

10

für einen 5- bis 7-gliedrigen, gesättigten oder ungesättigten, ein oder zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus, der gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl oder eine Oxo-Gruppe substituiert ist, stehen,

wobei

15

R³² und R³³ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, Phenyl oder (C₆-C₁₀)-Arylsulfonyl stehen,

oder

20

gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus, der gegebenenfalls bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthält, bilden,

25

oder

30

R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Ami-

nocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino, Phenyl oder Pyridyl substituiert sein kann,

5 R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen
 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder
 verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S
 steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder
10 verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-
 C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano,
 Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl substituiert ist,

oder

15 R¹³ für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin

 R³⁴ und R³⁵ gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
 (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₆-C₁₀)-Aryl substituiert sein
 kann, für (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₆-C₁₀)-Aryl oder für 5-
20 bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder
 verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O
 und/oder S stehen, wobei Aryl und Heteroaryl ihrerseits
 gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder
 verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen,
25 Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy,
 Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl oder Mono- oder
 Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sind,

 M für C=O, CH(OH), CHF oder CF₂ steht,

30

und

R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat,

R^7 für Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Alkanoyl steht,

5

und

Z für eine Gruppe $NH-SO_2-R^{36}$, $NH-CO_2-R^{37}$, $NH-CO-NR^{38}R^{39}$ oder $NH-CO-R^{40}$ steht, worin

10

R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} und R^{40}

für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder Heteroaryl stehen

15

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

20

in welcher

X für O, S, CH_2 oder CF_2 steht,

25

R^1 und R^2 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff oder Methyl stehen,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Halogen, (C_1-C_4) -Alkyl, CF_3 , CHF_2 , CH_2F , Vinyl oder (C_3-C_5) -Cycloalkyl stehen, wobei mindestens einer der beiden Substituenten ungleich Wasserstoff ist,

30

R^5 für Wasserstoff, (C_1-C_3) -Alkyl, Fluor, Chlor oder Brom steht,

R^6 für (C_1-C_3) -Alkyl oder eine Gruppe der Formel $-S(O)_2-R^{10}$, $-NR^{11}$,
5 $C(O)-R^{12}$, $-CH_2-R^{13}$ oder
 $-M-R^{14}$ steht, worin

R^{10} für $NR^{16}R^{17}$, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_5-C_7) -Cycloalkyl, Phenyl,
10 Benzyl oder für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder
aromatischen 5- bis 10-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei
gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O
und/oder S steht, wobei die vorgenannten Reste gegebenenfalls
15 durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Hydroxy,
Oxo, Cyano, Nitro, Amino, Dimethylamino, Trifluormethyl,
 (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_3-C_6) -Cycloalkyl, Phenyl,
welches seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, (C_1-C_4) -
Alkyl, (C_1-C_4) -Alkoxy, Trifluormethyl, Nitro oder Cyano
20 substituiert ist, $-C(O)-OR^{22}$, $-C(O)-NR^{23}R^{24}$, $-SO_2-NR^{25}R^{26}$,
 $-NH-C(O)-R^{27}$ und $-NH-C(O)-OR^{28}$ substituiert sind, wobei

R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden
sind und jeweils für Wasserstoff, Phenyl, Benzyl, $(C_1-$
25 $C_4)$ -Alkyl oder (C_5-C_7) -Cycloalkyl stehen, die ihrerseits
gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder ver-
schieden, durch Halogen, Hydroxy, Amino, Carboxyl,
 (C_1-C_4) -Alkoxy, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, (C_1-C_4) -
Alkoxycarbonylamino oder (C_1-C_5) -Alkanoyloxy sub-
stituiert sind,

30 und

5

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_6)-Alkyl, welches ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden, durch (C_1 - C_4)-Alkoxy, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Carboxyl, Pyridyl oder Phenyl substituiert sein kann, wobei letzteres seinerseits gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist,

10

für Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxy substituiert ist, oder für (C_5 - C_7)-Cycloalkyl oder einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus stehen, wobei Cycloalkyl und Heterocyclus ihrerseits gegebenenfalls durch (C_1 - C_4)-Alkyl substituiert sind,

15

oder

20

R^{16} und R^{17} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe N, O und/oder S enthalten und durch Amino, (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

25

30

R^{11} für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C_1 - C_4)-Alkyl, Benzyl, (C_3 - C_7)-Cycloalkyl oder für einen 5- bis 7-gliedrigen, ein bis zwei Stickstoffatome enthaltenden Heterocyclus steht,

wobei Cycloalkyl und Heterocyclus gegebenenfalls durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sind,

5 R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch (C₃-C₇)-Cycloalkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy oder Benzyloxy substituiert sein kann, wobei die genannten Aromaten ihrerseits jeweils bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

10 oder

für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein kann, steht,

15 oder

eine Gruppe der Formel -OR²⁹ oder -NR³⁰R³¹ bedeutet,

20 worin

R²⁹ für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₄)-Alkyl steht,

25 und

R³⁰ und R³¹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander

30 für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₈)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann,

welches seinerseits gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert ist,

5 für (C₃-C₇)-Cycloalkyl, das durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

oder

10 für Phenyl, das bis zu dreifach gleich oder verschieden durch Halogen, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkoxy oder Amino substituiert sein kann, stehen,

oder

15 R³⁰ und R³¹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der bis zu zwei weitere Heteroatome aus der Reihe, N, O und/oder S enthalten und
20 durch Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkanoyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonylamino oder Phenyl substituiert sein kann,

25 R¹³ für einen gesättigten, partiell ungesättigten oder aromatischen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, der gegebenenfalls durch ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, Oxo, (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Cyano,
30 Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

oder

für die Gruppe $-NR^{34}R^{35}$ steht, worin

5 R^{34} und R^{35} gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff,
(C_1 - C_6)-Alkyl, das durch Phenyl substituiert sein kann,
für (C_5 - C_7)-Cycloalkyl, Phenyl oder für 5- bis 6-glie-
driges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder ver-
10 schiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder
S stehen, wobei Phenyl und Heteroaryl ihrerseits
gegebenenfalls jeweils ein- bis zweifach, gleich oder
verschieden, durch Hydroxy, Amino, Cyano, Halogen,
(C_1 - C_4)-Alkyl, Trifluormethyl, (C_1 - C_4)-Alkoxy,
15 Carboxyl oder (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl substituiert
sind,

M für $C=O$, $CH(OH)$ oder CF_2 steht,

und

20 R^{14} die oben angegebene Bedeutung von R^{10} hat,

R^7 für Wasserstoff, Methyl oder Acetyl steht.

25 sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate
der Salze.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I), gemäß Anspruch 1

30 in welcher

X für O, S oder CH₂ steht,

R¹ und R² für Wasserstoff stehen,

5 R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Cyclopropyl, Trifluormethyl, Chlor oder Brom stehen,

R⁵ für Wasserstoff steht,

10 R⁶ für (C₁-C₃)-Alkyl oder für eine Gruppe der Formel -S(O)₂-R¹⁰, -NH-C(O)-R¹², -CH₂-R¹³, -C(O)-R¹⁴ oder -CH(OH)-R⁴¹ steht, worin

15 R¹⁰ für Phenyl oder für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S steht, die gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Hydroxy, Cyano, Trifluormethyl, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sind,

20 oder

für die Gruppe -NR¹⁶R¹⁷ steht, worin

25 R¹⁶ und R¹⁷ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

30 R¹² für geradkettiges oder verzweigtes (C₁-C₆)-Alkyl steht, das gegebenenfalls durch Phenoxy oder Benzyloxy substituiert ist,

- 5 R^{13} für 5- bis 6-gliedriges Heteroaryl mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, das gegebenenfalls durch ein oder zwei gleiche oder verschiedene Substituenten ausgewählt aus der Gruppe (C₁-C₄)-Alkyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Carboxyl und (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist, oder für die Gruppe -NR³⁴R³⁵ steht, worin
- 10 R^{34} für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht, und
- 15 R^{35} für Benzyl steht, das im Phenylring gegebenenfalls durch Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, (C₁-C₄)-Alkyl, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Cyano substituiert ist,
- R^{14} für eine Gruppe der Formel -NR⁴²R⁴³ steht, worin
- 20 R^{42} für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₅-C₇)-Cycloalkyl steht,
- 25 R^{43} für Wasserstoff oder für (C₁-C₄)-Alkyl steht, das durch Phenyl substituiert sein kann, oder
- 30 R^{42} und R^{43} gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten Heterocyclus bilden, der ein weiteres Heteroatom aus

der Reihe N, O oder S enthalten und durch (C₁-C₄)-Alkyl substituiert sein kann,

und

5

R⁴¹ für Phenyl steht, das gegebenenfalls ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Cyano, Trifluormethyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert ist,

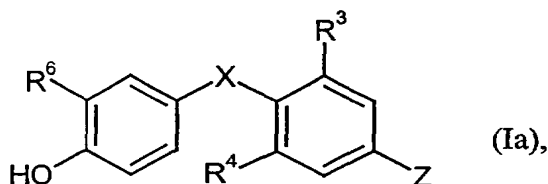
10

R⁷ für Wasserstoff steht

sowie deren pharmazeutisch verträgliche Salze, Solvate, Hydrate und Hydrate der Salze.

15

4. Verbindungen der Formel (Ia)



20

in welcher

X für CH₂ oder insbesondere O steht,

25

R³ und R⁴ gleich oder verschieden sind und für Brom, Trifluormethyl, Ethyl, Cyclopropyl und insbesondere für Methyl oder Chlor stehen,

R⁶ für Isopropyl steht.

und

Z für eine Gruppe $\text{NH-SO}_2\text{R}^{36}$, $\text{NH-CO}_2\text{R}^{37}$, $\text{NH-CO-NR}^{38}\text{R}^{39}$ oder NH-CO-R^{40} steht, worin

5

R^{36} , R^{37} , R^{38} , R^{39} und R^{40}

für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Heterocyclyl oder Heteroaryl stehen.

10

5. Verbindungen der Formeln (I) bzw. (Ia) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welcher

15

R^{36} für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, für Alkenyl mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Naphthyl, Benzyl, Thiophenyl, Imidazolyl, Thiazolyl steht,

20

R^{37} für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, für unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl oder Benzyl steht,

25

R^{38} für Wasserstoff, unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, oder für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Phenyl steht,

30

R^{39} für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl, Benzyl, Naphthyl, Anthrachinonyl, Tetrahydronaphthyl, Tetrahydrochinolin, Benztriazolyl, Benzdioxolanyl, Thiadiazolyl, Pyrazanyl,

Morpholinyl, Thiazolyl oder Pyrrolidinyl, für jeweils unsubstituiertes oder substituiertes Phenoxy-carbonyl oder Phenylcarbonyl, für unsubstituiertes oder substituiertes Cycloalkyl mit 4 bis 8 Kohlenstoffatomen steht, oder

5

R^{38} und R^{39} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind auch einen unsubstituierten oder substituierten, gesättigten oder ungesättigten 5 bis 7 gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bilden,

10

R^{40} für unsubstituiertes oder substituiertes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, für unsubstituiertes oder substituiertes Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatome oder für einen jeweils unsubstituierten oder substituierten Rest der ausgewählt ist aus, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl oder Heteroaryl, wie insbesondere Benzyl, Phenyl, Furanyl, Thiophenyl, Isooxazolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Pyrazinyl, Chinolinyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyrrolyl, Heterocyclyl mit 5 bis 8 Ringatomen und mindestens einem O, N oder S-Atom, wie insbesondere Tetrahydrofuranyl, Tetrahydroisochinolin, Dihydrothiophen, Thiazolidinyl, Imidazolyl, Dihydropyridinyl, Piperidinyl, oder für Phenylalkyloxy steht.

15

20

6. Verbindungen der Formeln (I) bzw. (Ia) nach einem der Ansprüche 1 bis 4, in welcher

25

R^{36} für Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen das gegebenenfalls durch Phthalimido oder Oxo substituiert ist, für Vinyl oder Allyl, für unsubstituiertes oder durch C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkyl, , Halogen, Ureylen, Hydroxy, Nitro, Alkylcarbonyl, Alkylcarbonylamino und/oder Bis-Benzylamino substituiertes Phenyl, für unsubstituiertes oder durch Nitro substituiertes Benzyl, für Thiophenyl das gegebenenfalls durch

30

Alkoxy-carbonyl, Oxazolyl oder die Gruppe $-\text{CH}_2\text{-NH-CO-}$ Chlorphenyl substituiert ist, für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Imidazolyl, für jeweils gegebenenfalls durch Alkyl-carbonylamino substituiertes Thiazolyl oder Naphthyl steht,

5

R^{37} für gegebenenfalls durch Phenoxy substituiertes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, für jeweils unsubstituiertes oder durch Alkoxy oder Phenyl substituiertes Phenyl oder Benzyl, für gegebenenfalls durch Alkyl substituiertes Cyclohexyl steht,

10

R^{39} für unsubstituiertes oder durch Cyano oder Alkoxy-carbonyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, für unsubstituiertes oder durch Alkyl substituiertes Cyclohexyl, für jeweils unsubstituiertes oder durch Halogenalkyl, Alkyl, Halogen, unsubstituiertes oder substituiertes Phenoxy, Phenyl, $-\text{SO}_2\text{-Phenyl}$, Benzyl, Carboxy, Alkoxy, Nitro, Cyano und/oder Alkoxy-carbonyl substituiertes Phenyl, für gegebenenfalls durch Halogenalkyl substituiertes Benzyl, für durch Alkoxy substituiertes Phenoxycarbonyl, für Phenylcarbonyl, für Anthrachinolyl, für durch Alkoxy substituiertes Tetrahydronaphthyl, für Phenyl substituiertes Benztriazolyl, für Naphthyl, für Benzdioxolanyl, für durch Alkyl substituiertes Thiadiazolyl, für Morpholinyl, für durch Halogen und/oder Cyano substituiertes Thiazolyl steht, oder.

15

20

25

R^{38} und R^{39} zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind bevorzugt einen Morpholin-, Pyrrolidin-, Tetrahydrochinolin- oder einen durch ein oder mehrere Alkoxy-carbonyl-, Alkyl- und/oder Oxo-Substituenten substituierte Pyrazan-Rest bilden,

30

R^{40} für unsubstituiertes oder durch Benzyl, Alkylcarbonylamino, unsubstituiertes oder Morpholinalkyloxy substituiertes Phenyl, Benzyloxy, Cyclopentyl, Alkylcarbonyloxy, Alkoxy-carbonyl, unsubstituiertes

5 oder durch Halogen und Alkyl substituiertes Phenoxy, Alkylcarbonyl-
amino, Piperidiny, Alkoxy, Dialkylamino, Pyridiny, Alkyloxy-
alkoxy, Tetrahydrofuranyl, Benzdioxan, Imidazolyl, Triazolyl,
Phenylcarbonylamino, Benzdioxolan und/oder Benzthiazolidin-
thioxolyl substituiertes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder

für unsubstituiertes oder durch Nitro, Alkyl, Halogen oder Phenoxy
substituiertes Phenyl oder

10 für Cyclohexyl, unsubstituiertes oder durch Trichlorphenyloxyalkyl
substituiertes Furanyl, Dialkyl substituiertes Isooxazolyl, unsubsti-
tuiertes oder durch Oxo substituiertes Tetrahydrofuranyl, Alkyloxy-
carbonyl substituiertes Tetrahydroisochinolin, Dihydrothiophen, Oxo-
tetrahydrothiazol, Oxo und Alkyl substituiertes Dihydroimidazolyl,
15 unsubstituiertes oder durch Phenyl substituiertes Cyclopropyl oder
Cyclopentyl, unsubstituiertes oder durch Cyclopropyl und Hydroxy
substituiertes Pyridiny, Phenyl oder Alkyl substituiertes Pyrazolyl,
Pyraziny, Chinoliny, Tetrahydronaphthaliny, Alkyl substituiertes
Pyrrolyl oder

20

für Phenyl substituiertes Vinyl steht.

7. Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur
Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten.

25

8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in
Anspruch 1 definiert, und inerte, nichttoxische, pharmazeutisch geeignete
Trägerstoffe, Hilfsmittel, Lösungsmittel, Vehikel, Emulgatoren und/oder
Dispergiemittel.

30

9. Verwendung von Verbindungen der Formel (I) und Arzneimittel, die in den Ansprüchen 1 bis 8 definiert sind, zur Vorbeugung vor und Behandlung von Krankheiten.
- 5 10. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln.
- 10 11. Verwendung von Verbindungen der Formel (I), wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert, zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Arteriosklerose.
12. Verfahren zur Vorbeugung und Behandlung von Krankheiten, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, auf Lebenwesen einwirken lässt.
- 15 13. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine Applikationsform überführt.
- 20 14. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (I), die in Anspruch 1 definiert sind, dadurch gekennzeichnet, dass man reaktive Phenole mit reaktiven Phenylderivaten gegebenenfalls in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln und Katalysatoren und gegebenenfalls unter Isolierung der Zwischenprodukte zu Verbindungen der Formeln (I) bzw. (Ia) umsetzt.
- 25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 02/06638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C233/73 C07C275/36 C07C311/21 A61K31/167 A61K31/17
A61K31/18 C07C271/58

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 393 470 A (BAYER AG) 7 May 1975 (1975-05-07) claims 1,2,4-6,8,9,12,13,16-18	1-3,5,6
X	US 4 374 921 A (FRENCHIK ROBERT A) 22 February 1983 (1983-02-22) claims 1,2	1,5,6
X	US 4 390 606 A (GABRIELSEN ROLF S ET AL) 28 June 1983 (1983-06-28) Tabelle I, Beispiel 8 Tabelle II, Beispiel 20-21 claims 1,5,20,23	1,5,6
X	US 4 257 805 A (PILGRAM KURT H) 24 March 1981 (1981-03-24) column 1, line 10 -column 2, line 38; claim 1	1,5,6



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 November 2002

Date of mailing of the international search report

15/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Seelmann, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/06638

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application page 35; claims 1,3-5,9,10; examples 35-37	1-11,14
X	WO 00 73265 A (YOUNGQUIST ROBERT SCOTT ;MCIVER JOHN MCMILLAN (US); UNIV TEXAS SOU) 7 December 2000 (2000-12-07) cited in the application page 13 -page 15 page 17 -page 22; examples 5,7,9,11,13 Seite 45, Absatz: "uses of the present compounds" claims 1-8	1-3, 5-10, 12-14
X	WO 00 72920 A (YOUNGQUIST ROBERT SCOTT ;MCIVER JOHN MCMILLAN (US); UNIV TEXAS SOU) 7 December 2000 (2000-12-07) page 13 -page 15 Seite 38, Absatz "uses of the present compounds" claims 1-7; examples 2-6,9,11-14,16,17	1-10, 12-14
X, P-	WO 01 60784 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO ;RYONO DENNIS E (US); ZHANG MINSHENG (US);) 23 August 2001 (2001-08-23) page 10, line 25 -page 11, line 11; claims 1-23; examples 1-19	1-14
X	US 4 181 519 A (PILGRAM KURT H G ET AL) 1 January 1980 (1980-01-01) Tabelle I, Spalten 9-10, Beispiele 31-32 claims 1-4,10	1-3,5,6

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06638

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
GB 1393470	A	07-05-1975	DE 2232462 A1	10-01-1974
			FR 2190805 A1	01-02-1974
			JP 49052896 A	22-05-1974
			JP 57030852 B	01-07-1982
			US 3996197 A	07-12-1976
US 4374921	A	22-02-1983	CA 1169286 A1	19-06-1984
			DE 3271122 D1	19-06-1986
			EP 0067638 A2	22-12-1982
			JP 1621314 C	09-10-1991
			JP 2041732 B	19-09-1990
US 4390606	A	28-06-1983	JP 57212426 A	27-12-1982
			CA 1169691 A1	26-06-1984
			DE 3264551 D1	08-08-1985
			EP 0069585 A1	12-01-1983
			JP 1768926 C	30-06-1993
US 4257805	A	24-03-1981	JP 4052452 B	21-08-1992
			JP 58024137 A	14-02-1983
			NONE	
WO 0058279	A	05-10-2000	CA 1169691 A1	26-06-1984
			DE 3264551 D1	08-08-1985
			EP 0069585 A1	12-01-1983
			JP 1768926 C	30-06-1993
			JP 4052452 B	21-08-1992
			JP 58024137 A	14-02-1983
			NONE	
			AU 4290800 A	16-10-2000
			BR 0009431 A	08-01-2002
			CN 1345309 T	17-04-2002
			CZ 20013449 A3	12-12-2001
			WO 0058279 A1	05-10-2000
WO 0073265	A	07-12-2000	EP 1165502 A1	02-01-2002
			HU 0200588 A2	29-07-2002
			NO 20014702 A	27-09-2001
			NZ 514062 A	28-09-2001
			PL 349355 A1	15-07-2002
			SK 13812001 A3	04-04-2002
			TR 200102225 T2	21-01-2002
			AU 3611500 A	18-12-2000
			EP 1194405 A1	10-04-2002
			WO 0073265 A1	07-12-2000
WO 0072920	A	07-12-2000	AU 3507600 A	18-12-2000
			EP 1183074 A1	06-03-2002
			WO 0072920 A1	07-12-2000
WO 0160784	A	23-08-2001	AU 3092901 A	27-08-2001
			WO 0160784 A1	23-08-2001
US 4181519	A	01-01-1980	AT 360799 B	26-01-1981
			AT 39578 A	15-06-1980
			AU 523765 B2	12-08-1982
			AU 3254378 A	26-07-1979
			BE 863074 A1	19-07-1978
			BR 7800354 A	10-10-1978
			CA 1087186 A1	07-10-1980
			CH 637917 A5	31-08-1983
			DE 2802282 A1	27-07-1978
			ES 466142 A1	01-06-1979
			FR 2377999 A1	18-08-1978
			GB 1593932 A	22-07-1981

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/06638

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4181519	A	JP 53092739 A	15-08-1978
		LU 78907 A1	28-09-1978
		NL 7800656 A	25-07-1978
		PT 67546 A ,B	01-02-1978
		SE 7800692 A	22-07-1978
		US 4199347 A	22-04-1980
		US 4168153 A	18-09-1979
		US 4166735 A	04-09-1979
		US 4184867 A	22-01-1980

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06638

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
IPK 7	C07C233/73 A61K31/18	C07C275/36 C07C271/58
	C07C311/21	A61K31/167 A61K31/17
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 7 C07C		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, WPI Data, PAJ, INSPEC, COMPENDEX, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 393 470 A (BAYER AG) 7. Mai 1975 (1975-05-07) Ansprüche 1,2,4-6,8,9,12,13,16-18	1-3,5,6
X	US 4 374 921 A (FRENCHIK ROBERT A) 22. Februar 1983 (1983-02-22) Ansprüche 1,2	1,5,6
X	US 4 390 606 A (GABRIELSEN ROLF S ET AL) 28. Juni 1983 (1983-06-28) Tabelle I, Beispiel 8 Tabelle II, Beispiel 20-21 Ansprüche 1,5,20,23	1,5,6
X	US 4 257 805 A (PILGRAM KURT H) 24. März 1981 (1981-03-24) Spalte 1, Zeile 10 - Spalte 2, Zeile 38; Anspruch 1	1,5,6
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
<p>* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :</p> <p>*A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>*E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>*O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>*P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> <p>*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist</p> <p>*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p>		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
8. November 2002		15/11/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Seelmann, M

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06638

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 58279 A (NOVARTIS ERFINDUNGEN ;NOVARTIS AG (CH); KUKKOLA PAIVI JAANA (US)) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 35; Ansprüche 1,3-5,9,10; Beispiele 35-37	1-11,14
X	WO 00 73265 A (YOUNGQUIST ROBERT SCOTT ;MCIVER JOHN MCMILLAN (US); UNIV TEXAS SOU) 7. Dezember 2000 (2000-12-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 13 -Seite 15 Seite 17 -Seite 22; Beispiele 5,7,9,11,13 Seite 45, Absatz: "uses of the present compounds" Ansprüche 1-8	1-3, 5-10, 12-14
X	WO 00 72920 A (YOUNGQUIST ROBERT SCOTT ;MCIVER JOHN MCMILLAN (US); UNIV TEXAS SOU) 7. Dezember 2000 (2000-12-07) Seite 13 -Seite 15 Seite 38, Absatz "uses of the present compounds" Ansprüche 1-7; Beispiele 2-6,9,11-14,16,17	1-10, 12-14
X,P	WO 01 60784 A (BRISTOL MYERS SQUIBB CO ;RYONO DENNIS E (US); ZHANG MINSHENG (US);) 23. August 2001 (2001-08-23) Seite 10, Zeile 25 -Seite 11, Zeile 11; Ansprüche 1-23; Beispiele 1-19	1-14
X	US 4 181 519 A (PILGRAM KURT H G ET AL) 1. Januar 1980 (1980-01-01) Tabelle I, Spalten 9-10, Beispiele 31-32 Ansprüche 1-4,10	1-3,5,6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

internationales Aktenzeichen
PCT/EP 02/06638

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
Obwohl die Ansprüche 9 und 12 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die Internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der Internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06638

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB 1393470 A	07-05-1975	DE 2232462 A1	10-01-1974
		FR 2190805 A1	01-02-1974
		JP 49052896 A	22-05-1974
		JP 57030852 B	01-07-1982
		US 3996197 A	07-12-1976
US 4374921 A	22-02-1983	CA 1169286 A1	19-06-1984
		DE 3271122 D1	19-06-1986
		EP 0067638 A2	22-12-1982
		JP 1621314 C	09-10-1991
		JP 2041732 B	19-09-1990
		JP 57212426 A	27-12-1982
US 4390606 A	28-06-1983	CA 1169691 A1	26-06-1984
		DE 3264551 D1	08-08-1985
		EP 0069585 A1	12-01-1983
		JP 1768926 C	30-06-1993
		JP 4052452 B	21-08-1992
		JP 58024137 A	14-02-1983
US 4257805 A	24-03-1981	KEINE	
WO 0058279 A	05-10-2000	AU 4290800 A	16-10-2000
		BR 0009431 A	08-01-2002
		CN 1345309 T	17-04-2002
		CZ 20013449 A3	12-12-2001
		WO 0058279 A1	05-10-2000
		EP 1165502 A1	02-01-2002
		HU 0200588 A2	29-07-2002
		NO 20014702 A	27-09-2001
		NZ 514062 A	28-09-2001
		PL 349355 A1	15-07-2002
		SK 13812001 A3	04-04-2002
		TR 200102225 T2	21-01-2002
WO 0073265 A	07-12-2000	AU 3611500 A	18-12-2000
		EP 1194405 A1	10-04-2002
		WO 0073265 A1	07-12-2000
WO 0072920 A	07-12-2000	AU 3507600 A	18-12-2000
		EP 1183074 A1	06-03-2002
		WO 0072920 A1	07-12-2000
WO 0160784 A	23-08-2001	AU 3092901 A	27-08-2001
		WO 0160784 A1	23-08-2001
US 4181519 A	01-01-1980	AT 360799 B	26-01-1981
		AT 39578 A	15-06-1980
		AU 523765 B2	12-08-1982
		AU 3254378 A	26-07-1979
		BE 863074 A1	19-07-1978
		BR 7800354 A	10-10-1978
		CA 1087186 A1	07-10-1980
		CH 637917 A5	31-08-1983
		DE 2802282 A1	27-07-1978
		ES 466142 A1	01-06-1979
		FR 2377999 A1	18-08-1978
		GB 1593932 A	22-07-1981

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/06638

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4181519 A		JP 53092739 A	15-08-1978
		LU 78907 A1	28-09-1978
		NL 7800656 A	25-07-1978
		PT 67546 A , B	01-02-1978
		SE 7800692 A	22-07-1978
		US 4199347 A	22-04-1980
		US 4168153 A	18-09-1979
		US 4166735 A	04-09-1979
		US 4184867 A	22-01-1980